

Aus dem Institut für Strahlenbiologie und Isotopenforschung
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul)

Untersuchungen bei haematologischen Erkrankungen mit Hilfe der Radionuklide ^{51}Cr und ^{59}Fe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Schlichting
aus Görlitz

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Institut für Strahlenbiologie und Isotopenforschung
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul)

Untersuchungen bei haematologischen Erkrankungen mit Hilfe der Radionuklide ^{51}Cr und ^{59}Fe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Schlichting

aus Görlitz

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 1.12.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med. R. Siegert

Referent: Prof.Dr.med. Dr.rer.nat. E.H. Graul

Correferent: Doz.Dr.med. G. Strohmeier



Für die immer gewährte Hilfe und Unterstützung im
Isotopeninstitut der Universität Marburg möchte
ich besonders herzlich Herrn Prof. Dr.Dr. Graul
und meinem Doktorvater, Herrn Prof.Dr. Hundeshagen,
danken. Ausserdem gilt mein Dank Herrn Prof.Dr. Bock,
damals Direktor der Med. Klinik, für die Erlaubnis,
in seiner Klinik die Untersuchungen durchführen zu
dürfen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. a) Einleitung	2
b) ^{51}Cr und seine Verwendung zur Blutvolumen- und Erythrozyten-Überlebenszeitbestimmung	2
c) ^{59}Fe als Indikator des Eisenstoffwechsels	8
d) Körperoberflächenmessungen	16
II. a) Methodik	18
b) Ergebnisse	23
III. a) Diskussion	67
b) Zusammenfassung	70
IV. Literaturverzeichnis	81
V. Lebenslauf	91

Radionuklide

Demokritos (geb. um 460 v.Chr.) von Abdera gilt als Begründer der Atomtheorie. Hatte Demokrit die Vorstellung von kleinsten, nicht weiter teilbaren Bausteinen der Welt geschaffen, so hat Platon als erster ausgesprochen, dass diese Bausteine nach mathematischen Gesetzen gebildet sind. Mit dieser Behauptung tritt er wohl in noch grössere Nähe zu moderner Chemie und Physik als Demokrit. Schon längst hat man die Stereochemie mit Platons Theorie der kleinsten Körper verglichen. Zwischen diesen und den heutigen Atommodellen besteht jedenfalls im Grundsätzlichen eine unbestreitbare Verwandtschaft. Auch die Vorstellung dessen, was man heute als die "Isotopen" der Elemente bezeichnet, kann man im "Timaios", einem kosmologischen Alterswerk Platons, vorgebildet finden: Die "Säfte" Wein, Öl, Honig und Lab bestehen zwar alle aus Wasserelementen, einem der vier Elemente seiner Theorie, aber aus solchen von verschiedener Grösse; eben daraus ergibt sich die Verschiedenheit der genannten Substanzen. Den Begriff "Isotop", wie wir ihn heute gebrauchen, für Elemente, die im periodischen System an der gleichen Stelle stehen und sich nur durch ihre Neutronenzahl unterscheiden, prägte 1913 Frederick Soddy.

Irene und Frederic Joliot-Curie erhielten 1935 den Nobelpreis für die Entdeckung der künstlichen radioaktiven Isotope. Ein weiterer Nobelpreis wurde 1943 an Georg von Hevesy für seine bahnbrechende Arbeit verliehen, in der er den Wert dieser Substanzen für Spurenuntersuchungen im Rahmen der biologischen Forschung eindeutig herausstellte.

Dass die Isotopen-Indikatoren in der Klinik eine weitgehende Anwendung gefunden haben, ist hauptsächlich folgendem zuzuschreiben:

- a) Man kann mit ihrer Hilfe die Menge und das Verhalten von körpereigenen Substanzen verfolgen, ohne unphysiologische Konzentrationsänderungen vornehmen zu müssen oder sich körperfremder Stoffe zu bedienen.
- b) Radioaktivitätsmessungen zeichnen sich durch besondere Empfindlichkeit und Einfachheit aus. Wäre die Bestimmung der Radioaktivität ein umständlicher und langwieriger Prozess, so würden vermutlich die radioaktiven Indikatoren eine seltenere Anwendung in der Klinik finden, als das heute der Fall ist.

⁵¹Cr und seine Bindung an die Erythrozyten

⁵¹Cr ist ein weicher Gamma-Strahler mit einer Halbwertszeit von 27,8 Tagen und der Gamma-Strahlungsenergie von 0,323 MeV. Die maximal zulässige Konzentration im gesamten Körper beträgt 800 Mikrocurie, wobei das kritische Organ die Niere ist (National Bureau of Standards Handbook 52, Washington (1953, S.15/16).

1950 zeigten Gray und Sterling, dass die Erythrozyten bequem mit ^{51}Cr als Chromat markiert werden können; seither wurde diese Methode in grossem Umfang für die Untersuchungen der Überlebenszeit der Erythrozyten und auch für die Messungen des Blutvolumens angewendet. Die deutliche Affinität der Erythrozyten für Chromatanionen wurde durch die rapide Aufnahme des Radiochroms nach Zugabe von $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ zu gewaschenen Erythrozyten demonstriert. In einer Serie solcher Versuche fanden Gray und Sterling (33), dass 80-90% des Radionuklids innerhalb von 2 Std. an die roten Blutkörperchen gebunden werden. Schmidt, H.A. (84) fand sogar, dass diese Bindung bei 37°C zu 95% innerhalb der ersten 15 Minuten vonstatten geht und danach keine signifikante Steigerung mehr vorkommt.

Der Vorgang der Aufnahme des $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ durch die roten Blutkörperchen wurde analysiert und man vermutete, dass Natriumchromat durch die Zellmembran diffundierte und dann fest gebunden wurde. Um zu erforschen, welche Komponente der Erythrozyten die Radioaktivität enthielt, wurden rote Blutkörperchen mit $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ markiert und dann in stromafreies Haemoglobin, Globin-HCl, Haemin und gewaschenes Stroma fraktioniert (Reeve und Veall 80) und die Radioaktivität der intakten roten Blutkörperchen mit der Aktivität dieser Fraktionen verglichen. Die Zahl der Impulse wurde auf der Basis eines ccm reiner Erythrozyten berechnet (Anson, Mirsky). Die Aktivität des Haemoglobins (stromafrei) betrug 97% der Aktivität der roten Blutkörperchen und zeigte damit an, dass das Haemoglobin der wichtige Faktor in der Bindungsfähigkeit der Erythrozyten war. Das Auffinden von 78% der Aktivität in der Globinfraktion und nur einer Spur im Haemin lässt vermuten, dass das Chrom durch den Globinanteil im Haemoglobin gebunden wird. (Ungefähr 19% der Aktivität gingen bei der Fraktionierung des Haemoglobins in Globin und Haem verloren) Die Gegenwart von nur 2% der Radioaktivität in dem gewaschenen Stroma beweist die Wichtigkeit des Haemoglobins bei der Chromaufnahme durch die roten Blutkörperchen. Es wird vermutet, dass 6-wertiges Chrom leicht durch die Zellmembran diffundiert und an das Haemoglobin, wahrscheinlich nach Reduktion innerhalb der Erythrozyten in den 3-wertigen Zustand, gebunden wird, da CrCl_3 , wie Versuche zeigten, an "Haemoglobin ohne Stroma" stärker gebunden wird als $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$.

Das einmal am Haemoglobin gebundene $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ scheint bei intakten roten Blutkörperchen seine Bindung ziemlich fest aufrechtzuhalten. Zur Prüfung der Stabilität der Bindung wurde in der üblichen Weise $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ zu 2 Proben roter Blutkörperchen gegeben und nach der zur Bindung nötigen Zeit zu der Kontrollprobe nicht radioaktives Chromat (200μ) hinzugefügt und die Erythrozyten-Aktivität nach Waschen beider Proben eine Stunde später gemessen. Es fand sich keine Verminderung der Radioaktivität in der Kontrollprobe nach Zugabe nicht radioaktiven Chromates, womit

bewiesen wird, dass einmal an die Erythrozyten gebundenes Chromat die Zellen nicht verlässt und nicht im Austausch mit dem Medium ausserhalb steht.

Blutvolumen

Die Kenntnis des Blutvolumens kann von grosser Hilfe beim Studium gewisser Krankheiten sein, besonders wenn Veränderungen der zirkulierenden Gesamtmenge nicht zugleich zu Veränderungen in der Konzentration der Blutbestandteile führen. Veränderungen im Blutvolumen spiegeln sich nicht unbedingt in entsprechenden Veränderungen des Haemoglobin- oder Haematokritwertes wider, dies gilt besonders für akute Krankheitserscheinungen nach Haemorrhagie oder grossflächigen Verbrennungen in der ersten Phase. Das Gesamtvolumen kann grundsätzlich auf vier verschiedene Arten bestimmt werden:

- a) direkt als Gesamtblutvolumen;
- b) aus venösem Htk und Gesamtplasmavolumen;
- c) aus venösem Htk und Gesamterythrozytenvolumen und
- d) aus Gesamterythrozytenvolumen und Gesamtplasmavolumen.

(Bei der Verwendung des venösen Htk als Berechnungsfaktor muss das Verhältnis aus Gesamtkörperhtk. und venösem Htk bekannt sein. Beide wurden und werden noch oft als gleich gross vorausgesetzt, obwohl für den Körperhtk. nur das 0,91-fache des venösen gefunden wird.)

Alle Methoden zur Bestimmung des Blutvolumens, des zirkulierenden Plasmas oder des Erythrozytenvolumens beruhen auf dem Verdünnungsprinzip eines dem Blutvolumen zugeführten Stoffes.

Etwa seit der Jahrhundertwende entwickelte man in zunehmendem Masse Methoden zur Bestimmung des Blutvolumens. Dabei war es üblich, entweder die Plasmamenge mit Hilfe von Farbstoffen wie Trypanrot (Parker, Weber u. Dorner 1911, 71), Evansblau (Gibson et al 1939, 29), Kongorot (Haden 1938), Geigyblau (von Prader et al 1949, 74) oder das Erythrozytenvolumen mit CO, Hb oder

nach Ashby zu messen und unter der Zuhilfenahme des Haematokrits das Gesamtblutvolumen zu berechnen. In neuerer Zeit kamen die Radionuklide dazu, und es wurde das Serumalbumin zur Bestimmung der Plasmamenge mit Radiojod markiert oder die roten Blutkörperchen mit ^{14}C - u. ^{15}N -Glycin, ^{32}P , ^{59}Fe oder Thorium B. Bei der Bestimmung des Plasmavolumens kommt als Fehlerquelle hinzu, dass die Verdünnungen des zugesetzten Farbstoffes oder des Radionuklids durch interstitielle Flüssigkeiten oder durch Absorption (bei Amyloidose) grösser erscheinen können, als sie es auf Grund des tatsächlichen Plasmavolumens sind. All diesen Substanzen erwies sich das ^{51}Cr überlegen, vor allem im Hinblick auf eine gleichzeitige Bestimmung der Erythrozyten-Überlebenszeit. Um Erythrozyten mit Radioeisen markieren zu können, musste es mehrere Wochen an einen freiwilligen Spender gegeben werden, der es in das Haemoglobin seiner Erythrozyten inkorporierte, mit denen es dann der Versuchsperson injiziert wurde. Mit Radiophosphor konnte man eine kleine Menge von Eigenblut in vitro markieren und dann reinjizieren, jedoch tauschte sich das Phosphat schnell zwischen Erythrozyten und Plasma aus, so dass die Radioaktivität der markierten Zellen nach 1-3 Stunden deutlich abfiel (Gray u. Sterling, 32), was die gleichzeitige Verwendung für die Lebenszeitbestimmung verhinderte.

Genauigkeit der Methode

Die Genauigkeit der verwendeten Cr-Methode konnten Gray u. Sterling (34) durch eine zweite Bestimmung des Blutvolumens mit ^{51}Cr beweisen, nachdem sie das Blutvolumen verändert hatten, indem sie eine bekannte Menge roter Blutkörperchen transfundiert bzw. abgenommen hatten. Die Ergebnisse stimmten mit den berechneten Werten $\pm 3\%$ überein. Es ist einleuchtend, dass die zu messende Grösse des Blutvolumens sich ändern muss, wenn irgendwo im Körper Blut aus der Blutbahn herausgenommen und zurückgehalten wird. Beim Hund bildet (nach Barcroft) die Milz bekanntlich ein deutliches Blutdepot, in dem bis zu 20% der Blutmenge gespeichert werden können. Für den Menschen wurde lange Zeit ebenfalls eine derartige Funktion der Milz diskutiert; sie konnte jedoch nie nachgewiesen werden, so dass diese Hypothese heute abgelehnt wird. H.A.E. Schmidt (84) nahm an, dass bei Vorliegen einer "aktiven Blutmenge", die schneller strömt und noch vorhandener Speicher, z.B. in den subpapillären Hautplexus Blutproben, die nach 5 bzw. 20 Minuten nach Injektion von radiochrom-markierten Erythrozyten vorgenommen werden, unterschiedliche Impulsraten ergeben müssten. Bei vergleichenden Messungen an 7 Patienten ergaben sich aber im Rahmen der Zählstatistik gleiche Werte. Wir verwenden bei der Blutvolumen-Bestimmung einen Doppelwert, der nach 30 Minuten entnommen wurde, also nach einer Zeit, nach der sicher eine gründliche Durchmischung eingetreten ist.

Erythrozyten-Überlebenszeit

Die Tatsache, dass das rote Blutkörperchen beim Säugetier eine unvollkommene Zelle ist, die ihren Kern verloren hat, zusammen mit der Tatsache, dass es notwendigerweise dem Stress der Kon-torsion beim Passieren der Kapillaren ausgesetzt ist, hatte seine nur vorübergehende Existenz zur Hypothese erhoben. Die ersten Versuche, die Lebenszeit der Erythrozyten zu bestimmen, soweit sie nach unserem heutigen Wissen als ernsthaft zu be-trachten sind, waren die Transfusions- und Aderlaßstudien, die die Veränderungen in der Zahl der gesamten roten Blutkörperchen als Indikator benutzten. Hunter referierte in einem Vortrag vor der "Royal Society of Edinburgh" 1885 (56) von seiner eigenen und anderer Arbeit in dieser Richtung und berichtete von den Er-gebnissen, die von Ward-Miller, Quinck und v. Ott gewonnen wurden. Ward-Miller transfundierte bei Hunden Blut und erzeugte eine künstliche Polycythaemie. Nach 2 oder 3 Tagen bestimmte er die Zellzahl und fand, dass sie übereinstimmte mit der Summe aus der ursprünglichen Zahl + der Zahl der transfundierten Zellen. Nach ein paar Wochen war die Menge der roten Blutkörperchen auf ihren Ausgangswert zurückgekehrt. Hunter (56) injizierte Blut intra-peritoneal, um die anormale Bedingung der "Polycythaemie" zu ver-meiden; von Ott entfernte grosse Mengen Blut und injizierte über-reichlich defibriniertes Blut und verfolgte die Zeit, die notwen-dig war, bis die Erythrozytenzahl auf ein Minimum gefallen war. Die Zeitspanne der beobachteten Veränderungen betrug in dieser Arbeit zwischen 14 und 15 Tagen.

1918 nutzte Ashby (4) an der Mayo-Klinik den Unterschied in der Agglutinationsfähigkeit von Empfänger- und Spenderzellen z.B. bei Transfusion mit dem Universalspender aus. Er berichtet, dass Zellen der Gruppe "O" einem Empfänger mit agglutinationsfähigen Zellen (also der Gruppen A, B oder AB) übertragen, innerhalb von

2-4 Wochen aus dem Blutkreislauf wieder verschwanden.

Durch enorme Aderlässe bzw. durch Zerstörung der roten Blutkörperchen mit Acetylphenylhydrazin erzeugten Howkins und Whipple eine ungefähr gleich alte Population. Die Gallepigmentausscheidung fiel von 125 mg/tgl. auf 58 mg/tgl., um nach ca. 4 Monaten, der ungefähren Lebenszeit, auf ein hohes Niveau anzusteigen. Die Lebenszeit wurde danach auf ca. 133 Tage geschätzt.

Im Jahre 1946 führten Shemin und Rittenberg (87) das Radionuklid ^{15}N in mehreren Verbindungen ein, die in ihrer möglichen Beziehung zur Synthese des Protoporphyrins im Haemoglobin von Interesse waren.

Als weitere Tracer wurden ^{14}C , ^{59}Fe und ^{32}P -Diisopropylfluorophosphat benutzt.

Die Schwierigkeiten, die die Markierung der roten Blutkörperchen mit Radionukliden und die Bestimmung der Erythrozyten-Überlebenszeit mit ihrer Hilfe aufwerfen, sind folgende:

1. Das Radionuklid in eine solche chemische Verbindung in der Zelle zu überführen, dass es während der ganzen Erythrozyten-Überlebenszeit dort verbleibt;
2. Ein Nuklid eines solchen Elementes zu wählen, das nicht nach dem Untergang der Zelle reutilisiert wird;
3. Ein Nuklid zu wählen, das eine genügend lange physikalische Halbwertszeit hat, damit man es genügend lange verfolgen kann;
4. Ein Nuklid zu wählen, das den Stoffwechsel der markierten Zelle nicht beeinträchtigt.

All diese Bedingungen erfüllt das ^{51}Cr in befriedigender Weise. Es geht in seiner dreiwertigen Form eine ziemlich feste Verbindung ein, wird nicht reutilisiert, hat eine Halbwertszeit von 27,8 Tagen und stört den Stoffwechsel nicht. Die Kurve, die sich aus dem Verschwinden der ^{51}Cr -markierten Erythrozyten aus der

Blutbahn ergibt (vita-Kurve), folgt der Exponentialfunktion. Der Schnittpunkt mit der Achse, die den 50%-Wert der ursprünglich vorhandenen Cr-Menge angibt, liegt bei 33 Tagen mit einer Schwankungsbreite von ± 3 bei gesunden Personen (Bothwell, Ellis, van Doorn-Wittkamp, Abrahams, 12) ("scheinbare halbe Erythrozyten-Überlebenszeit"). Jede Verminderung der mittleren Lebenszeit der Erythrozyten, die man vom klinischen Standpunkt aus als signifikant bezeichnen könnte, kann innerhalb weniger Tage einfach durch Vergleich der beobachteten Überlebenszeiten der Erythrozyten der Patienten mit Daten von Normalpersonen ermittelt werden. Aus dem gemessenen ^{51}Cr -Wert kann durch den Korrekturfaktor 3,24 (Kuni 61) die mittlere echte Überlebenszeit geschätzt werden.

Abhängigkeit der Erythrozyten-Lebenszeit vom Alter des Patienten

Die Bestimmung der Lebensdauer homologer mit ^{51}Cr markierter Erythrozyten hat ergeben, dass vom 2. Lebenshalbjahr an praktisch die gleichen Werte für alle Altersgruppen bis ins höchste Alter gefunden wurden (Miescher et al, 68, 22). Das rote Blutkörperchen scheint also im allgemeinen Alterungsprozess seine Lebensfähigkeit voll und ganz zu behalten. Die Tatsache der Konstanz der ^{51}Cr -Erythrozyten-Lebensdauer ist aber nicht nur in theoretischer Hinsicht von Bedeutung. Sie erhöht den praktischen Wert der Bestimmung der Erythrozyten-Lebensdauer, indem verkürzte Werte immer einen pathologischen Befund darstellen, unabhängig vom Alter des Patienten.

^{59}Fe und Eisenverteilung im Körper

- I. ^{59}Fe ist ein Betastrahler mit nahezu 100% γ -Anteil, sein Gammaspektrum liegt bei 1,1 und 1,3 MeV. Die Halbwertszeit beträgt 45 Tage. Die maximal zulässige Konzentration im Körper ist 20 Mikrocurie, wobei die kritischen Organe Milz und Blut sind. (National Bureau of Standards Handbook 52, Washington 1953, S.15/16).
- II. Das Eisen (im folgenden kurz Fe) ist als lebensnotwendiges Mineral in Spuren in allen Körperzellen vorhanden. Der Gesamteisenbestand des Erwachsenen beträgt etwa 5 g. Hiervon entfallen auf das Haemoglobineisen 3,25 g, das Myoglobineisen

0,6 g und die Zellhaemine etwa 1 g. Nur mit 3-4 mg wird das im Plasma an Transferrin gebundene Fe berechnet. Das in den Organen, vor allem in Leber, Milz und Knochenmark gespeicherte Fe -ca. 1-1,5 g- liegt in der Form des Ferritins und Haemosiderins vor. Das Speichereisen stellt jene Eisenfraktion im menschlichen und tierischen Organismus dar, welche als verfügbares Reservematerial für die Hb.- und Zellhaeminbildung bereit liegt.

SCHEMA DER EISEN-AUFNAHME U.-ABGABE DER ZELLE

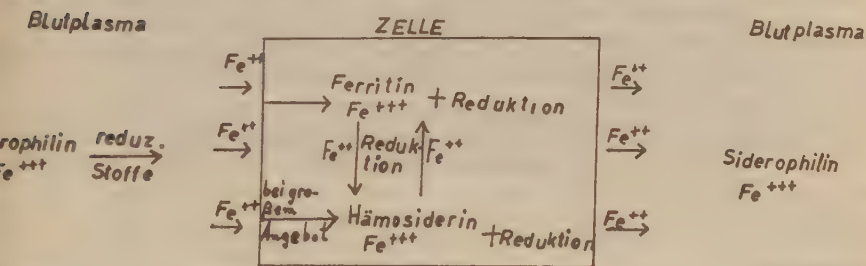


Abb. nach Wöhler und Bielig (61)

Serumproteine und Fe-Transport

Der Hauptteil des Fe, der beim Untergang der alten Erythrozyten freigemacht wird, geht ins Plasma über und wird dann im Knochenmark von den unreifen Vorstufen aufgenommen, wo es wieder in Hb eingebaut wird. Ein Austausch zwischen dem Hb-Fe und dem Plasma-Fe während des Lebenslaufes der roten Blutkörperchen konnte nicht nachgewiesen werden. Erst wenn der Lebenslauf der Erythrozyten vollendet ist, wird das Hb so katabolisiert, dass das Fe aus dem Haem-Komplex freigemacht wird und ins Plasma diffundieren kann. Ein direktes Wiedernutzbarmachen des Hb aus alten Erythrozyten zur Bildung neuer Erythrozyten konnte nicht nachgewiesen werden. Dieser Hauptweg im inneren Kreislauf des Fe wurde schon 1942 von Cruz, Hahn u. Bale (18) klargestellt. Als Puffer des inneren Kreislaufes dienen die Depots, in welchen auch das vorübergehend metabolisch überflüssige Fe als Ferritin-Haemosiderin abgelagert wird. Von hier aus wird es wieder mobilisiert, wenn der Bedarf an

Fe im intermediären Metabolismus steigt.

Der Transport des Fe zwischen den verschiedenen Zellen und Organismen wird durch die interzelluläre Flüssigkeit und das Blut vermittelt. Diese Medien enthalten 2 Proteine, die für den intermediären Fe-Stoffwechsel von wesentlicher Bedeutung sind. Das eine, das Transferrin, wird durch seine Fähigkeit niedrigdissoziierte Komplexe mit Fe-Ionen zu bilden charakterisiert, das andere, das Haptoglobin, durch sein Vermögen zur Bildung solcher Komplexe mit Hb (Haptoglobin-Haemoglobinbindungskapazität: Normalwerte 80-150mg). Haptoglobine binden freies Hb. Bei der Standardelektrophorese wandern sie mit der Gruppe der Alpha₂-Globuline. Die Haptoglobine gehören zu den Mukoproteinen und ihr Polysaccharidgehalt liegt ungefähr bei 21%). Die Fähigkeit der unreifen roten Blutkörperchen das transferringebundene Fe auszunutzen, ohne das Transferrin zu verbrauchen, konnte durch Laurell C.B. und Paoletti et al (64) bewiesen werden. Der Fe-Transferrin-Komplex kann daher als ein kleines, leicht verfügbares, atoxisches, zirkulierendes Fe-Depot angesehen werden.

Die biologischen Faktoren, die in vivo dafür verantwortlich gemacht werden, dass der Fe-Transferrin-Komplex schnell im erythropoetisch aktiven Knochenmark dissoziiert, sind bisher noch nicht analysiert worden.

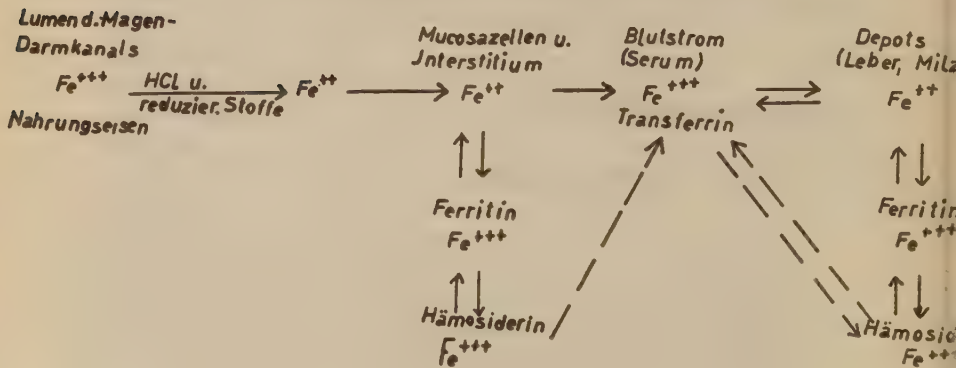


Abb. nach Wöhler (61)

Eisenresorption

Im Gegensatz zu allen anderen Körperbestandteilen wird die Eisenresorption aus der Nahrung im wesentlichen durch den Bedarf des Körpers an Eisen geregelt. Dass aber ständiger Eisenzusatz zur Nahrung zu einer Vergrößerung der Eisendepots führt, geht aus den Ergebnissen hervor, die sich aus Untersuchungen mit markiertem Eisen an Bantufrauen in Südafrika ergaben. Diese Frauen nahmen mit der in Eisengeschirren gekochten Nahrung (Maisgrütze) täglich 200 mg Eisen auf. Ihr Gehalt an Plasmaeisen zeigte keine auffallende Erhöhung, andererseits führte die Schwangerschaft bei Ihnen zu keiner auch nur schwach angedeuteten Anaemie, was bei diesen Frauen für das Vorhandensein eines ausreichenden Eisendepots spricht, welches sie der hohen, stetigen Eisenzufuhr verdanken.

Bei der Bestimmung der Eisenserumwerte müssen auch die Schwankungen im Verlauf eines Tages einkalkuliert werden. Denn die Differenz zwischen morgendlichen und abendlichen Eisenserumwerten beträgt 30-40 Gamma-%, wobei die abendlichen Werte tiefer liegen. Nach Schäfer und Boenecke gibt es Areale im Gehirn (offenbar im Hypothalamus), die auf die verschiedensten physikalischen, chemischen und nervalen Reize eisenspiegelsenkende Impulse aussenden.

Die Erregungsleitung soll zum wesentlichen Teil im RES enden, nachdem Schäfer und Boenecke durch Blockierung dieses Systems mittels Elektrokollargol beim Kaninchen den Tagesrhythmus vorübergehend zum Erlöschen bringen konnten.

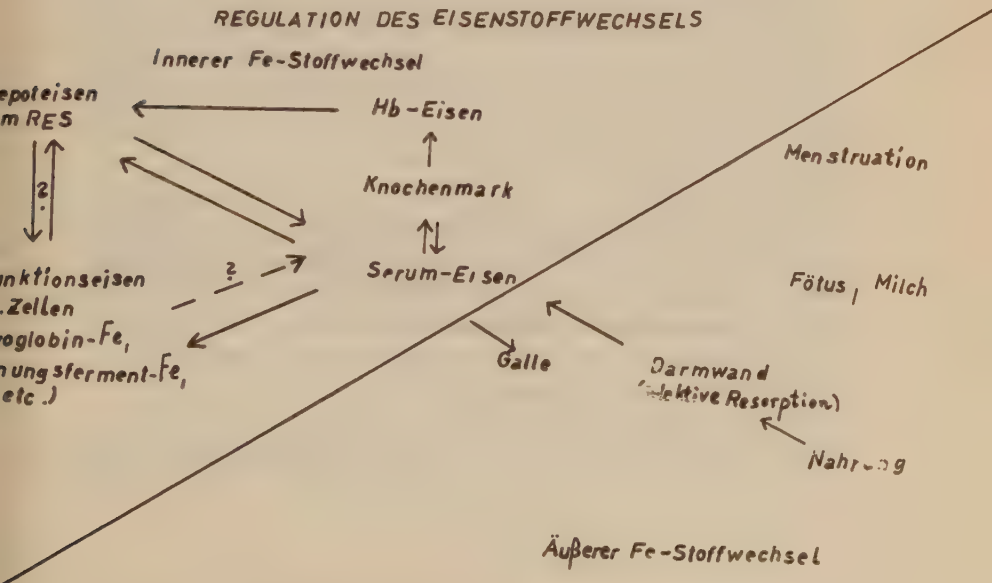


Abb. nach Schäfer, K.H. (61)

Erythrozytenbildung

Bei der Synthese der Erythrozytenvorstufen im Knochenmark unterscheiden wir verschiedene Stadien: Als früheste Stufe die Proerythroblasten; sie unterscheiden sich in ihren jungen Formen nur wenig von Myeloblasten, in etwas reiferen Formen ist das Protoplasma dunkler, das Chromatingerüst des Kernes etwas gröber, Nukleolen sind nur selten nachweisbar. Im Laufe der weiteren Reifung wird der Kern noch dichter, das Chromatingerüst nimmt die typische Radspeichenstruktur an. In das Protoplasma wird Haemoglobin eingelagert, so dass Plasmabasophilie und Haemoglobinton nebeneinander bestehen, was als Polychromasie bezeichnet wird. Wir sprechen in diesem Stadium von den Erythroblasten im engeren Sinne oder polychromatischen Makroblasten. Aus ihnen gehen durch Verlust der Protoplasmasbasophilie und durch Verdichtung der Kerne die orthochromatischen Normoblasten hervor. Diese stossen ihre pyknotischen Kerne aus. Aus den Normoblasten sind reife Erythrozyten geworden. Die erythropoetischen Zellen machen insgesamt etwa $\frac{1}{3}$ aller Knochenmarkszellen aus (Heilmeyer, 44).

Eisenumsatz

Es ist gut ein Vierteljahrhundert verflossen, seit Heilmeyer und Plötner auf die diagnostische Bedeutung der Ermittlung des Plasmaeisenspiegels hingewiesen haben und Methoden angaben, die es gestatteten, solche Bestimmungen auf einfache Weise auszuführen. Bald hatte diese diagnostische Methode eine allgemeine Einführung gefunden, und ihre Anwendung führte zu zahllosen wichtigen Resultaten. Die erhaltenen Ergebnisse konnten nach der Zugänglichkeit radioaktiven Eisens weiter ergänzt werden.

Beim Menschen sind ca. $\frac{2}{3}$ des vorhandenen Eisens im Haemoglobin lokalisiert. Haemoglobin wird alle 115-120 Tage total erneuert. Der Umsatz des Haemoglobineisens ist viel grösser als der Eisenumsatz in den "storage depots", wo das meiste restliche Eisen zu finden ist. Aus diesem Grunde kann man erwarten, dass der Eisenumsatz im menschlichen Körper hauptsächlich durch Erythrozytenbildung und -Untergang bestimmt wird.

Normale Eisendynamik: Das Plasmaeisen eines Menschen von 70 kg Körpergewicht beträgt ca. 4 mg. Es bleibt im Laufe der Zeit nahe-

zu konstant, abgesehen von den schon erwähnten Schwankungen im Verlaufe eines Tages und mässigen Anstiegen nach starker Zufuhr. Umgefahr 25 mg werden täglich durch das Knochenmark zur Haemoglobinsynthese benötigt. Jeden Tag wird also mehr als das 6-fache Plasmaeisen für diese Synthese beansprucht. Ausserdem wird der PET +) gering durch den Austausch mit extrazellulärer Flüssigkeit und Gewebespeichern beeinflusst.

Anscheinend tritt alles Radioeisen schnell vom Plasma ins Knochenmark über. Während der nächsten 4-6 Tage verlässt das Radioeisen das Knochenmark und erscheint in den zirkulierenden Erythrozyten. Im Plasma beginnt nach 4-8 Stunden die ursprünglich stark abfallende PEV +) sich fortschreitend abzuflachen, um nach ungefähr 2 Tagen in eine konstante, viel langsamer abfallende Rate überzugehen. Sie zeigt an, dass das Plasmaeisen sich sehr rasch mit einem austauschbaren Eisen-Pool ("labile pool") des Knochenmarks ins Gleichgewicht setzt (Pollycove 153, 156, 157; Kuni 61). Aus diesem labile pool wandert das Eisen dann über die Erythrozytenvorstufen und erscheint schliesslich im peripheren Blut, ausgedrückt in einem Anstieg der Radioaktivität.

+) PET: Plasma-Eisen-Turnover

PEV: Plasma-Eisen-Verschwindensrate

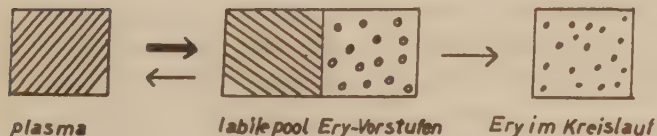


Abb. nach Keiderling (61)

Nach 7-12 Tagen bleibt der Wert des Erythrozytenradioeisens für ca. 100 Tage konstant. Danach fällt der Erythrozytenradioeisenspiegel mit dem Absterben der roten Blutkörperchen, um ca. am 130. Tag seinen Tiefpunkt zu erreichen und dann ca. am 155. Tag wieder auf den ursprünglichen Wert anzusteigen. Am jeweiligen Gipfel des Radioeisens im zirkulierenden Blut kann man die normale Verteilungskurve der Erythrozytenüberlebenszeit ablesen, wenn man annimmt, dass nach einer gegebenen Verzögerungszeit in der gleichen Weise wie am Anfang reinkorporiert wird.

Ungefähr 37 mg Eisen/Tag verlässt das Plasma in Richtung Mark, von dem 23 mg in die Erythrozyten eingebaut wird und 14 mg ins Plasma zurückströmt. Plasmaeisenaustausch findet auch statt durch Eisenresorption vom Darm und Ausscheidung in Urin, Galle, Mukosazell- und Hautzellenabschuppung (ca. 1 mg/Tag). Der Austausch mit den Speichern beträgt ungefähr 1 mg/Tag, der mit extrazellulärer Flüssigkeit, Myoglobin und Blutenzymen ebenfalls ca. 1 mg/Tag. Die tägliche Eisenmenge, die an dem Austausch beteiligt ist, beträgt jedoch weniger als 10% der täglichen Eisenmenge, die zum Mark strömt. Obwohl normalerweise der Austausch mit den Speichern ziemlich klein ist, kann er in pathologischen Fällen gross und manchmal sogar stärker als der mit dem Mark sein. Über 90% des Plasmaeisenaustausches (PET) gehen ins Knochenmark, trotzdem werden nur 2/3 dieses Eisens zum Haemoglobinaufbau beansprucht, der Rest strömt ins Plasma zurück.

PLASMA-EISEN-AUSTAUSCH

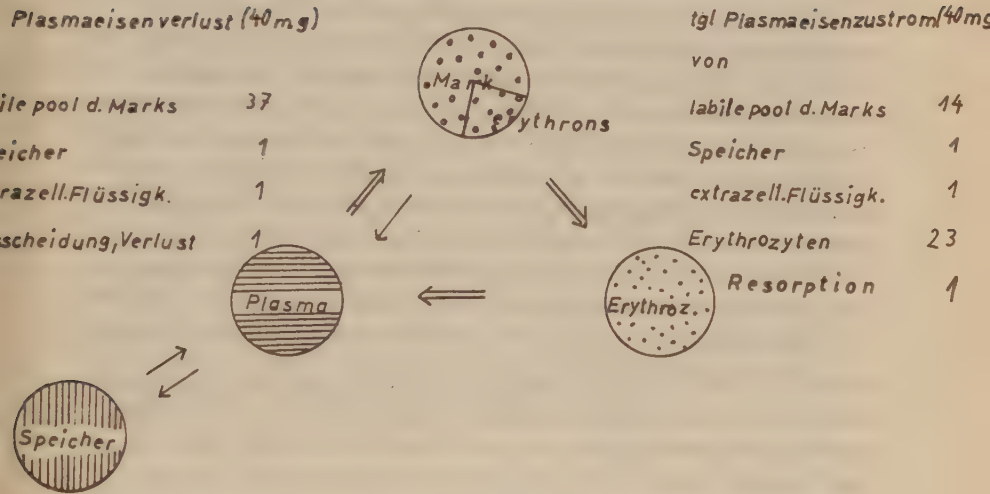


Abb. nach Keiderling (61)

Das Eisen in den Speichern beträgt ungefähr 1000 mg, was etwa 25% des gesamten Körpereisens entspricht, jedoch beträgt der Eisenaustausch dieser Speicher weniger als 5% des gesamten Eisenaustausches im Körper. Der "labile-pool" im Knochenmark nimmt 90% des das Plasma verlassenden Eisens auf, enthält aber nur 100 mg Eisen.

Verteilung des gesamten Körpereisens:

Erythrozyten	2700 mg
Speicher	1000 mg
Mark	130 mg (labile pool: 100 mg; erythrons +) : 30 mg)
Plasma	4 mg

+) erythrons = Erythrozyten-Vorstufen

Oberflächenmessungen

Mit Hilfe eines Kollimators, eines Szintillationszählers und von Diskriminatoren lassen sich nach Applikation von ^{51}Cr und ^{59}Fe durch Oberflächenmessungen über dem Herzen, der Leber und Milz und dem Sacrum diagnostisch wichtige Schlüsse über Erythrozytenaufbau und -abbau ziehen. Die Messpunkte müssen bei jedem Patienten genau festgelegt werden und entsprechen für das Herz etwa dem 4. ICR links parasternal und für die Leber einem Punkt dicht oberhalb des rechten Rippenbogens in der Medioclavicularlinie. Bei normaler Milz kann in der mittleren Axillarlinie in Höhe der 10. Rippe gemessen werden und bei vergrößerter Milz nach vorausgehenden orientierenden Messungen am Ort der grössten Impulsausbeute. Alle Meßstellen müssen für die weiteren Messungen markiert werden.

Es muss im übrigen darauf hingewiesen werden, dass bei den Messungen durch Veränderungen der Messgeometrie leicht Fehler entstehen können, etwa dadurch, dass sich die Lage der Milz oder ihr Abstand vom Messgerät durch Meteorismus oder ähnliches ändert oder auch durch kleine Unterschiede beim Aufsetzen des Messkopfes am Messort. Das Messergebnis wird auch von der relativen Organgrösse mit beeinflusst. So wird, wenn Milz und Leber die gleichen Aktivitätsmessungen enthalten, bei der relativ grösseren Leber weniger Aktivität gemessen werden, da der Kristall nur einen kleineren Teil des Organs erfasst. Andererseits ist bei Berechnung der "zusätzlichen Impulse" +) der Einfluss der Splenomegalie bedeutungslos wie Hughes-Jones und Szur (53) zeigen konnten. Sie fanden infolge des grösseren Blutvolumens der vergrösserten Milz zwar eine erhöhte initiale Impulszahl, aber bei normaler Erythrozyten-Absterbefrequenz keine über den Normbereich hinausgehenden zusätzlichen Impulse. Dieser Befund ist für die klinische Deutung der Messergebnisse von grosser Wichtigkeit. Theoretisch wäre es nun mög-

+) s. Seite 22

lich, dass das im Blutstrom freiwerdende Chrom (laufender Chromverlust der Erythrozyten, Absterbefrequenz der Erythrozyten) progradient zur Milz oder auch Leber transportiert, hier vorübergehend deponiert würde und so eine Aktivitätszunahme zustande käme. Die Untersuchungen von Hughes-Jones und Szur sowie Jandl u. Mitarb. (53) mit Chromlösung und markiertem Haemoglobin zeigten aber keine besondere Anreicherung über der Milz, so dass eine Affinität des Chroms zur Milz und zur Leber unwahrscheinlich ist. Da nun die über diesen Organen u.U. nachweisbare "zusätzliche Aktivität" letzten Endes aus den markierten Erythrozyten stammen muss, ist es ein naheliegender Gedanke anzunehmen, dass die Anreicherung von Radioaktivität in einem Organ die Folge einer hier besonders starken Erythrozytenzerstörung ist. Diese Auffassung wird auch durch die Tierversuche von Donohue und Mitarb. unterstützt, die eine deutliche Beziehung zwischen der Chromablagerung im Gewebe und dem Ort der Erythrozytenzerstörung feststellten.

Methodik und Ergebnisse

Untersucht wurden 40 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Marburg.

Im einzelnen handelt es sich um folgende Krankheiten:

1.) Haemolytische Anämien	11 Patienten
2.) Anämien verschiedenster Genese	5 "
3.) Polycythaemien und Polyglobulien	12 " (dav. 9 Blutvol.-Best.)

Aufführung der Untersuchungsergebnisse einzelner Patienten mit haematologischen Erkrankungen, die nicht den obigen grossen Gruppen angehören.

4.) Hepatosplenomegalien verschiedener Genese	3 Patienten
5a.) Lymphatische Leukämie	2 "
5b.) Myeloische Leukämie	1 "
5c.) Reticuloblastose	1 "
6.) Agranulocytose	3 "
7.) Thrombocytopenie	1 "
8.) Osteomyelosklerose	1 "

Das radioaktive Material wurde von der Isotope Division Harwell, Berkshire (England) bezogen und zwar das Chrom in Form von $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ als sterile isotonische Lösung mit einem pH-Wert zwischen 7 und 7,5 (z.Zt. der Lieferung enthielt 1 ml der Lösung rund 1000 μc ^{51}Cr) und das Eisen als Zitrat mit einer spezifischen Aktivität von 1-3 $\mu\text{c}/\text{mg}$. Die Geräte zur Messung der Aktivität der Blutproben und zur Oberflächenmessung waren von der Firma Tracerlab Inc. USA geliefert worden.

Die Untersuchungen erstreckten sich im allgemeinen über 3 Wochen, wobei 14 Tage lang alle 48 Std. Messungen vorgenommen wurden und dann nach 3 Wochen noch ein weiterer Kontrollwert. Während dieser Zeit wurde von seiten der Station jegliche Bluttransfusions-

oder Eisentherapie unterlassen. Im einzelnen ging die Untersuchung folgendermassen vonstatten:

Am Untersuchungstag wurden dem Patienten 2 x 16 ml Blut zur Chrom- und Eisenmarkierung entnommen. Zur Stabilisierung wurden die 16 ml zur Chrommarkierung mit 4 ml ACD (Natr.citr. 2,0 , Ac.citr. 0,5, Dextr.anhydr. 2,45, Aqua dest. ad 100) versetzt. ACD-Lösung hat sich als Antikoagulans besser bewährt als Heparin, da durch ein saueres Milieu gleichzeitig die Erythrozytenmarkierung gefördert wird.

Diesen 20 ml wurden 100 μ c Radiochromat zugesetzt und bei 37° C 30 Minuten lang im Blutschrank aufbewahrt. Nach 10-minütigem Zentrifugieren wurde der Plasmaüberstand abpipettiert und notiert, die Erythrozyten wurden mit klarer physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, um nicht gebundenes Natriumchromat ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) zu entfernen und zum Schluss wurde die abpipettierte Plasmamenge durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt. 1 ml dieser Lösung wurde als Standard zur Berechnung der injizierten Impulse verwandt, 10 ml wurden dem Patienten reinjiziert.

Durch tägliche Blutentnahmen von 1 ml über 14 Tage und einen Kontrollwert nach 3 Wochen wurde die Zahl der überlebenden Erythrozyten festgestellt. Um Hämatokritschwankungen mit in Rechnung zu stellen, wurde gleichzeitig bei jeder Blutprobe der Htk mitbestimmt. Die Eisenimpulse, die auf dem Chrom-Kanal mitgezählt wurden, konnten prozentual durch eine entsprechende Eichmessung mit reiner ^{59}Fe -Lösung bestimmt und dann von jeder Blutprobe abgezogen werden. Wir erhielten auf halblogarithmischem Papier eine Gerade, auf der man bei 50% die "scheinbare halbe Erythrozytenlebensdauer" (sch.h.ELD), wie sie Necheles und Mitarb. nannten, ablesen konnte. Die Umrechnung in die mittlere Lebenszeit erfolgte durch Multiplikation mit dem Faktor 3,24 (Kuni 61).

Zur Blutvolumenbestimmung wurde in einer Doppelprobe (aus dem anderen Arm) nach 30 Minuten die Verdünnung der injizierten Lösung

gemessen und daraus das Gesamtvolumen und mit Hilfe des Htk das Erythrozytenvolumen bestimmt. Die Hämatokritbestimmung erfolgte jeweils 4-fach unter Verwendung von van Allen-Röhrchen. Zentrifugiert wurde 30 Minuten lang bei 1500-facher Erdbeschleunigung = 3000 Umdrehungen/Min.

Zur Eisenuntersuchung wurden die zweiten 16 ml mit 4 ml Natriumzitrat versetzt und 10 Minuten lang zentrifugiert, danach von dem Überstand 12 ml Plasma abpipettiert und mit 15 μ c Radioeisen markiert. Davon wurden 10 ml dem Patienten i.v. reinjiziert. Den Abstrom des Eisens aus dem Plasma verfolgten wir über 2 Stunden mit der Entnahme von 6 Blutproben (in der 1. Stunde alle 15 Minuten und in der 2. Stunde alle 30 Minuten) mittels einer Verweilkanüle, in die nach jeder Entnahme etwas Thrombocid gegeben wurde, um sie offen zu halten. Anschliessend wurde die Radioaktivität dieser Proben bestimmt.

T 1/2, die Halbwertszeit der PEV, beträgt normalerweise 1,2-1,8 Stunden. Da das Plasmaeisen sich auf einen bestimmten Spiegel einstellt, entspricht dem Eisenabstrom ein gleichgrosser Einstrom. Wir konnten deshalb aus der Halbwertszeit der PEV den täglichen Eisenumsatz im Blut berechnen (Norm: 0,4-0,5 mg/kg/Tag).

Das im Knochenmark ins Haemoglobin der jungen Erythrozyten eingebaute Eisen erscheint in diesen Zellen wieder im Kreislauf. Wir konnten daher auch durch Messung ihrer Radioaktivität den vom Knochenmark utilisierten Anteil des zugeführten Eisens ermitteln (Norm: 80-90% am 8.-10.Tag).

Wir entnahmen 14 Tage lang täglich eine Blutprobe (die gleiche wie zur Vitabestimmung mit ⁵¹Cr markierten Erythrozyten. Chrom und Eisen wurden in der Apparatur von Tracerlab mit Hilfe des Gamma-spektrometers differenziert). Wir erfassten die in 1 ml Blut vorhandene Aktivität, errechneten mit Hilfe des Erythrozytenvolumens und Htk die insgesamt in den Blutkörperchen fixierte ⁵⁹Fe-Menge und setzten sie in Beziehung zur applizierten Dosis, um so den

utilisierten Teil zu erfassen. In dieser älteren Berechnung nach Huff (48) wurde der Eisenrückstrom vom Knochenmark von nicht an Erythrozyten gebundenem Eisen unberücksichtigt gelassen. Nach Pollycove und Kuni (61) errechneten wir deshalb aus der ^{51}Cr -Ery-Vita die mittlere Erythrozytenüberlebenszeit, bestimmten mit Hilfe des vorher berechneten Blutvolumens das Gesamt-Hb bzw. Gesamt-Ery-Fe und konnten dann durch Division mit der Erythrozytenüberlebenszeit den EET bestimmen, der somit auch den tageszeitlichen Schwankungen der früheren Berechnungen nicht mehr unterworfen war. Unter Verwendung der Utilisationsformel konnte der PET differenziert werden in AK (Eisenabstrom zum Knochenmark) und AS (Eisenabstrom zum RES). Der ER (Eisenrückstrom vom Knochenmark) liess sich danach aus AK minus dem oben errechneten EET leicht bestimmen.

Über dem Herzen, der Milz und Leber und dem Os sacrum, als der am besten zugänglichen und am wenigsten von umliegenden Organen gestörten Stelle des Knochenmarks, wurden Oberflächenmessungen durchgeführt. Nach der Elimination der täglichen Spannungsschwankungen des Gerätes und dadurch bedingten Impulsunterschiede, Abzug der Nullwerte und Ausgleichung des normalen radioaktiven Zerfalls, ausserdem nach Abzug der im Chrom-Kanal mitgezählten Eisenimpulse, erfolgte die Umrechnung der Impulszahlen nach Pribilla (79), um ein vergleichbares Impulsmaterial zu erhalten. - Dabei wird die erste bei einer Person über dem Herzen gemessene Impulsausbeute, welche die Aktivität des Gesamtblutes repräsentiert, mit dem Quotienten $1000/N$ multipliziert, wobei N die erste an der Apparatur abgelesene Impulszahl/Min. bedeutet. Die über der Milz und der Leber gemessenen Impulse und auch alle später gefundenen Werte sind mit diesem Quotienten zu multiplizieren. Dadurch bezieht sich der zuerst erhaltene Zahlenwert über dem Herzen immer auf 1000 Impulse pro Minute. Wurden also über dem Herzen bei der ersten Messung 5000 Impulse/Min. gezählt, über der Milz 4000 und über der Le-

ber 3000, dann werden diese Werte folgendermassen umgewandelt: Über dem Herzen 1000 Impulse/Min., über der Milz 800 und über der Leber 600.

Zur Zeit der ersten Messung wird die über einem Organ gefundene Radioaktivität in erster Linie vom Blutgehalt dieses Organs (bzw. auch des zwischen diesem Organ und dem Messgerät liegenden Gewebes und der vom Strahlendetektor miterfassten Streuimpulse) abhängen. Würde nun die Aktivität der Organe nur von der Menge der im Organ vorhandenen markierten Erythrozyten abhängen, dann müsste der durch den Chromverlust und die Absterberate der Erythrozyten bedingte Aktivitätsabfall im Blut und in den Organen mit gleicher Geschwindigkeit vor sich gehen. Das ist nicht der Fall. Zwar geht die Verminderung der Aktivität über dem Herzen in etwa der Verminderung der Blutaktivität parallel, doch liegt der praecordiale Wert im allgemeinen etwas höher, was vermutlich damit zusammenhängt, dass das bei dem laufenden Chromverlust der Erythrozyten freiwerdende Chrom vorübergehend im Gewebe abgelagert wird und auch über dem Herzen vom Messgerät miterfasst wird. Die Aktivität über Milz und Leber fällt dagegen deutlich langsamer ab als über dem Herzen. Den Unterschied zwischen der nach dem praecordial gemessenen Aktivitätsabfall zu erwartenden Verminderung der Radioaktivität über diesem Organ und der tatsächlich gefundenen Aktivität kann man durch Multiplikation des ersten über dem interessierenden Organ gemessenen Wertes mit dem Faktor $Nt/100$ berechnen. Dabei ist $Nt/100$ die Verminderung der Impulse über dem Herzen am Tage t in Prozent. Diese Differenz zwischen der zu erwartenden Impulszahl und der gemessenen ist für die Auswertung der Messergebnisse besonders wichtig und wird als "zusätzliche Milz- oder Leber-Impulse" (excess liver or spleen counts) bezeichnet.

Aufführung der einzelnen Fälle:

Normwerte der Ergebnisse:

Gesamtblut-Volumen (GV)	64 ml/kg
Erythrozyten-Volumen (EV)	24 ml/kg
Plasma-Volumen (PV)	40 ml/kg
Plasmaeisen-Verschwindensrate (PEV)	1,2 - 1,8 Std.
Plasmaeisen-Auswaschrage (PEA)	46% in 1 Std.
Plasmaeisen-Turnover (PET)	0,4 - 0,5 mg/kg/Tag
Eisen-Utilisation (EU)	80 - 100% am 7.-12.Tag
Erythrozyteneisen-Turnover (EET)	ca. 0,4 mg/kg/Tag = 28-35 mg/Tag
Eisenabstrom ins Knochenmark (AK)	0,4 - 0,5 mg/kg/Tag
Eisenrückstrom vom Knochenmark (ER)	0,01 - 0,1 mg/kg/Tag
Eisenabstrom ins RES (AS)	0,00 - 0,1 mg/kg/Tag
Gesamt-Erythrozyten-Eisen (GEE)	2700 mg
Fraktion des tägl. erneuerten Erythrozyten-Eisens (FEE)	0,85%
Gesamt-Haemoglobin (GHb)	795 g
Haemoglobin-Synthese (HbS)	6,8 g/Tag
⁵¹ Cr-Ery-Vita	28 - 34 Tage
mittlere Erythrozyten-Lebenszeit (mEL)	90 - 110 Tage

Haemolytische Anämien

1. Ju.Wi., m., 75 J., Diagnose: makroplane haemolytische Anämie
A.: Beginn der Erkrankung nicht genau feststellbar, schon einige Jahre matt gefühlt, seit 4 J. mehrere Ikterusschübe.
hD: Hb 28%, Ery 1,6, ϕ 9,36 μ , Htk 12%, Reti 47‰ (4 Tage später 100‰), S-Fe 139 μ g%, EBK 376 μ g%, osmot.Res. 0,58-0,34, S-Bil. 11mg% (indirekt 4 mg%). Sternalpunktat: Erythropoetische Reifungszahl 215, R/W 106/100, Zellzahl der Kernhaltigen 75.000. Leberpunktat: Angedeutete periphere Haemosiderose. SGOT 16 E, SGPT 15 E, Bromthalein-Test 64%, Coombs-Test direkt u. indirekt negativ, Schilling-Test normal.

A = Anamnese

hD = haematologische Daten

E = Ergebnisse der Untersuchung

E: GV 53, EV 6, PV 47, PEV 0,65, PEA 107, PET 1,66,
EU 56/10, AK 77, ER 31, EET 46, AS 61, GEE 736,
FEE 6,3, GHb 218, HbS 13,6, vita 5, MEL 16.

Im Vordergrund steht bei diesem Patienten das ausserordentlich niedrige Ery-Volumen. Als Ursache hierfür darf wohl die ca. 7-fach verkürzte mittlere Lebenszeit der Erythrozyten angesehen werden. Der EET und entsprechend die HbS sind zwar verdoppelt, trotzdem aber nicht imstande, den verstärkten Abbau zu kompensieren. Ausserdem wird nur 1/3 des aus dem Plasma abströmenden Eisens zur Hb-Synthese verwandt, ein grosser Teil strömt wieder zurück, und fast die Hälfte wird vom RES, hauptsächlich in der Leber aufgenommen (wie ein Punktat zeigte).

2. Schl. He., w., Diagnose: Haemolytische Anämie; Leberparenchymschaden als Restzustand einer Hepatitis.

A.: Anämie ungeklärter Ätiologie im Anschluss an eine Gelbsucht vor 1/2 Jahr. 2mal wegen einer Anämie mit einem Hb von 30-40% mit Bluttransfusion behandelt. Milz 2-3 Qf.

hD: Hb 75%, Ery 2,6, Reti 17‰, S-Fe 95 $\frac{1}{2}$ %, EBK 263 $\frac{1}{2}$ %, S-Bil. 3,4 mg% (2,2 mg% indir.). Sternalpunktat: Zellreich mit sehr stark erhöhter Erythropoese. In der Price-Jones'-Kurve fanden sich 2 Populationen 6,3 μ , 6,9 μ . Bromthalein-Test 17%, Galaktose-Test path., alle übrigen Leberfunktions-teste o.B. Osmotische- u. Wärmeresistenz o.B. Coombs-Test neg.

E: GV 97, EV 22, PV 75, PEV 0,28, PEA 248, PET 4,23,
EU 100/9, AK 367, ER 305, EET 62, AS 0,0, GEE 3212,
FEE 1,9, GHb 945, HbS 18,2, vita 16, MEL 52.

Erhöhtes GV, das aber nur durch ein vermehrtes PV zustande kommt. Deutlich verstärkter PET, der allerdings nur geringfügig utilized wird und zum grössten Teil wieder zum Plasma zurückströmt. Die Erythropoese ist nicht ausreichend, um die auf die Hälfte reduzierte vita zu kompensieren, so dass es immer wieder zu einer Anämie kommen wird, die, wie bisher, mit Bluttransfusionen behandelt werden muss.

3. Del.Em.,w.,58 J., Diagnose: Erworbene haemolytische Anämie.

A.: Seit 1 Jahr Anämie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Ohrensausen und Schwindelgefühl. Leber 1 Qf, Milz vergrößert.

hD: Hb 85%, Ery 4,2, Reti 35%, Leukoz.4700, S-Bil. 0,8 mg%,
osmot.Resistenz 0,8-0,42, S-Fe 52 γ %, EBK 218 γ %, Hpt 59mg%,
Coombs-Test direkt pos., indirekt negat., Kälteaggl. negat.

E: GV 59, EV 17, PV 42, PEV 0,42, PEA 165, PET 043,
EU 14/8, AK 4,4, ER 0,0, EET 22, AS 27, GEE 1743,
FEE 1,3, GHb 256, HbS 6,6, vita 12, mEL 39.

Verringertes GV, das ganz auf Kosten des EV geht. Deutlich beschleunigte PET. Das abströmende Eisen wird anscheinend zum Teil in den Speichern aufgenommen, da in den ersten Tagen bei den Oberflächenmessungen auch über Leber und Milz ein Fe-Aktivitätsanstieg zu verzeichnen ist. Im Serum erscheint nach 8 Tagen erst 14% des injizierten Eisens, die Berechnung des EET mit Hilfe der vita ergibt aber, über einen längeren Zeitraum betrachtet und unabhängig von den kurzzeitigen Schwankungen, einen etwa normalen EET. Die Lebenszeit ist verkürzt, wobei durch Oberflächenmessungen festgestellt wurde, dass die Milz nicht erythroklastisch wirkt.

4. Gei.Fr.,m.,48 J., Diagnose: Haemolytische Anämie.

A: Seit 1/2 Jahr Kopfschmerzen, Ohrensausen, Mattigkeitsgefühl. Leber 2 1/2 Qf, Milz 3 Qf vergrößert.

hD: Hb 95%, Ery 4,7, S-Fe 54 γ %, EBK 248 γ %, Leukoz. 5000,
S-Bil. 9,2 mg% (indirekt 3,6 mg%), Urin: U'gen ++/+++ ,
passagere Haemoglobinurie, Reti 56%, Hpt 43 mg%; Anisocytose, Poikilocytose. Sternalpunktat: Erythropoese mehr als verdoppelt, Ausreifung linksverschoben.

E: GV 98, EV 31, PV 67, PEV 0,25, PEA 277, PET 2,4,
EU 100/4, AK 157, ER 0,0, EET 184, AS 0,0, GEE 3315,
FEE 5,6, GHb 975, HbS 54,2 ! , vita 5,5, mEL 18 .

Erhöhtes GV, hauptsächlich durch Erhöhung des PV, aber auch gering durch erhöhtes EV, das bei der enorm verkürzten vita sehr auffällig ist. Die Haemolyse muss intravasal stattfinden, da Oberflächenmessungen über der Milz keine Anreicherung ergaben, über der Leber sich aber eine geringe Aktivitätssteigerung gegenüber der Norm zeigte. Die PET ist enorm gesteigert mit einer sehr guten Verwertung für die Erythropoese, was bei der äusserst kurzen vita auch lebensnotwendig ist.

5. He. Hei., m., 61 J., Diagnose: 1) Haemolytische Anämie, 2) mässige Lebervergrösserung mit geringgradiger Störung der Leberfunktion, 3) Zustand nach Ureterolithotomie li.; jetzt röntgenol. Nephrolithiasis bds. wahrscheinlich, li. Ausscheidungsstörung.

A: Seit längerer Zeit (ca. 3 Jahre) immer etwas müde, keinen Antriebs, manchmal Leibschmerzen; 2mal Bluttransfusionen von 500 ccm; vor 1 Jahr gelbe Skleren, dunkler Urin, heller Stuhl, Hautjucken; Gallensteine jetzt röntgenol. nicht nachweisbar. Leber 2 Qf vergrössert, Milz o.B.

HD: Hb 95%, Ery 4,6, S-Fe 140 γ%, EBK 220 γ%, Reti 15‰, S-Bil. 2,0 mg% (indir. 1,4 mg%), osmot. Resistenz 0,58-0,34, Bromthalein-Test 8%, Prothrombin 90%, SGOT 14 E, SGPT 31 E, Coombs-Test direkt und indirekt negat. Sternalpunktat: 420.000 Z.; zellreiches Mark; Erythropoese vermehrt.

E: GV 55, EV 16, PV 39, PEV 0,8, PEA 87, PET 1,1, EU 70/9, AK 58, ER 22, EET 36, AS 24, GEE 2088, FEE 1,7, GHb 614, HbS 10,6, vita 18, mEL 58.

Die vita ist deutlich verkürzt, der PET und EET sind nur gering gesteigert, so dass die Ery-Produktion zur Kompensation der verkürzten vita nicht ausreicht. Wir fanden deshalb ein auf 2/3 der Norm reduziertes Ery-Volumen mit entsprechender Verminderung von GHb und GEE. Für die klinische Behandlung bedeutet dies eine immer wieder notwendig werdende Behandlung mit Bluttransfusionen.

6. Ry.Br.,m.,48 J., Diagnose: Haemolytische Anämie.

A: Nie ikterisch gewesen, aber immer abgeschlagen, Ohrensausen, Schwindelgefühl, Leber 2 Qf vergrössert, Milz anstossend.

hD: Hb 61%, Ery 2,4, S-Fe 104 $\frac{1}{2}$ %, EBK 210 $\frac{1}{2}$ %, S-Bil. 1,1 mg%, Hpt 22 mg%.

E: GV 92, EV 22, PV 70, PEV 0,75, PEA 92, PET 1,6,
EU 98/4, AK 146, ER 0,0, EET 157, AS 3,0, GEE 2808,
FEE 5,6, GHb 829, HbS 46,1, vita 5,5, MEL 18.

Erhöhtes GV, das aber nur durch ein enorm gesteigertes PV bei gering vermindertem EV zustande kommt. Gesteigerter Eisenumsatz bei guter Utilisation und extrem verkürzter vita. Der Haptoglobin-Wert von 22 mg% bestätigt den starken Ery-Zerfall, ebenso die Oberflächenmessungen, die eine Aktivitätsanreicherung über Leber und Milz in gleichem Maße zeigen, was auf eine intravasale Haemolyse deutet.

7. Hof.An.,w.,60 J., Diagnose: Angeborene, nichtsphärocytäre haemolytische Anämie vom Typ mit normaler Autolyse und verminderter Glutathion-Stabilität.

A: Vater und Grossvater "Gelbsucht mit Schwellung des Leibes", als Kind oft Übelkeit und galliges Erbrechen, Schmerzen im re. Oberbauch, Kur wegen Gallensteinen; 1959 Cholecystektomie, danach Cholangitis; Abgeschlagenheit, krampfartige Schmerzen im re. Oberbauch mit Schwellung von Leber und Milz, ikterische Verfärbung der Haut und Skleren; bei enzymatischen Untersuchungen an den Erys wurde eine mässige Erniedrigung der Diphosphorglyceronmutase-Aktivität beobachtet. Alle übrigen Enzyme, besonders die Gl-6-phosphatdehydrogenase, waren normal angelegt.

hD: Hb 65%, Ery 3,8, Reti 30‰, S-Fe 81 γ %, EBK 246 γ %, S-Bil. 2,6 mg% (indir. 2,4 mg%), Autolyse der Erys nicht vermehrt; Coombs-Test, Kälteaggl., osmot. Resistenz o.B., im Urin auch während haemolyt. Schübe kein Hb nachweisbar. Hpt 88 mg%; Sternalpunktat: Stark vermehrte Erythropoese bei zellreichem Mark und geringer Linksverschiebung, Granulopoese unauffällig.

E: GV 84, EV 20, PV 64, PEV 0,4, PEA 173, PET 2,14 , EU 63/13, AK 77,5, ER 49,5, EET 28, AS 45,5, GEE 1635, FEE 1,7, GHb 480, HbS 8,3, vita 18, mEL 58.

Das EV ist nur geringgradig erniedrigt, obwohl auch in diesem Fall die vita auf etwa die Hälfte verkürzt ist. Der PET ist enorm gesteigert, der EET dabei aber nur gering erhöht. Der vermehrte Eisenabstrom aus dem Plasma kann nicht zur Bildung reifer, in der Blutbahn erscheinender Erythrozyten verwandt werden. Es muss im Mark eine Verwertungsstörung vorliegen oder schon hier eine Autolyse stattfinden, so dass es nicht zur Ausschwemmung reifer Erythrozyten in die Blutbahn kommt. Bei Oberflächenmessungen konnte über Leber und Milz keine signifikante Erhöhung der Strahlungsintensität festgestellt werden, so dass hier keine ausgeprägte Haemolyse stattfindet.

8. Hi.Ko., m., 36 J., Diagnose: Haemolytische Anämie.

A: Körperliche Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl und leicht ikterische Verfärbung der Haut. Leber 3 Qf, Milz 1-2 Qf vergrößert.

hD: Hb 60%, Ery 2,8, Reti 8‰, S-Fe 162 γ %, EBK 251 γ %, S-Bil. 13,6 mg% (indir. 10,0 mg%), Hpt 25 mg%, Coombs-Test direkt und indirekt pos. Als wahrscheinliche Ursache der starken Haemolyse konnten Kälteaggl., die noch in einer Verdünnung von 1/800 wirksam waren, nachgewiesen werden. Leberfunktionsprüfung deutlich path. Werte, Serum-Transaminasen

leicht bis mässig erhöht; trotz zahlreicher serol. Reaktionen konnte die eigentliche Ursache der Kältehaemolyse nicht geklärt werden. Sternalpunktat: Hochaktive, stark linksverschobene Erythropoese.

E: GV 62 (48), EV 4 (10), PV 58 (38), PEV 0,6, PEA 116, PET 1,71, EU 56/12, AK 71, ER 29, EET 42, AS 56, GEE 1345, FEE 3,1, GHb 395, HbS 12,3, vita 10, mEL 32.

Bei der ersten Bestimmung fast normales GV, bei einem auf 1/6 der Norm verminderten EV. Dieser Wert stimmt überein mit dem Hb von 20% und der Ery-Zahl von 0,9 Mill. Es handelt sich also um eine absolute Verminderung des Ery-Volumens und nicht nur um eine relative, wie evtl. nach den relativen Werten (Ery-Zahl und Hb-Wert) vermutet werden könnte. Bei der zweiten Bestimmung 1 Monat später findet sich zwar ein vermindertes GV, aber doch ein Anstieg des EV auf über das Doppelte des vorherigen Wertes, was jedoch bei der geringen Menge immer noch nicht viel besagt. Gesteigerter PEV, wie zu erwarten, aber mit 56% eine verhältnismässig schlechte Utilisation, wobei davon noch ein Teil auf den ER entfällt. Die EET mit 42 mg/Tag dürfte für die Kompensation der auf 1/3 der Norm verkürzten vita nicht ausreichen. Ein Hpt-Wert von 25 mg% bestätigte die starke Haemolyse.

9. Reu.Ka., m., 53 J., Diagnose: Haemolytische Anämie bei Lymphogranulomatose.

A: Vor 3 J. erstmals Lymphknotenschwellung am Hals; PE: Lymphogranulom. Milz 2 Qf vergrössert, Leber bei tiefer Inspiration eben tastbar; Leberbiopsie: Reticulumzellengranulom. Anämie, eine erhöhte Reticulozyten-Zahl (122%) sprach für einen haemolytischen Mechanismus.

hD: Hb 45%, Ery 2,2, $\emptyset$ 7,7, S-Fe 60%, leichte Anisocytose.

E: GV 34, EV 5, PV 29, PEV 0,3, PEA 231, PET 0,96, EU 9/4, AK 6,4, ER 0,0, EET 38,0, AS 64,6, GEE 550, FEE 6,9, GHb 162, HbS 11,2, vita 4,5, mEL 14,5.

Vermindertes GV bei vermindertem PV, aber vor allem reduziertem EV, das fast so niedrig wie bei dem vorigen Fall ist. Enorme Steigerung des Eisenumsatzes. Das Eisen scheint aber nicht zur Erythropoese verwandt zu werden, da wir nur eine minimale Utilisation von 9% fanden. Die EET ist mit 38 mg/Tag nur geringfügig gesteigert. Bei der Diagnose "Lymphogranulomatose" scheint hier die Ursache des stark erhöhten PET zu liegen. Es ergab sich auch mit 64,6 mg/Tag ein Wert für AS, der fast doppelt so hoch wie der EET liegt. Der AK wurde wahrscheinlich zu tief bestimmt und konnte durch die EET-Bestimmung mittels der vita besser verifiziert werden. Die Hauptrichtung des Eisenabstroms aus dem Plasma dürfte zum RES führen, dabei ist die EET nicht ausreichend, um die enorm verkürzte vita zu kompensieren, so dass es zu einer sehr deutlichen Anämie kommt, die mit einem Ery-Volumen von 5,3 ml/kg Körpergewicht äusserst ausgeprägt ist, mit dem klinischen Hb-Wert von 45% (einem relativen Wert) aber nicht übereinstimmt.

10. Le.Ha.,m.,41 J., Diagnose: Haemolytische Anämie;Herzfehler.

A: Seit 14.Lebensjahr Herzbeschwerden, vor 25 J. Ikterus, seit 3 J. Schwindelgefühl, Blutandrang zum Kopf. Leber 3-4 Qf in MCL vergrössert, subikterisches Hautcolorit.

hD: Hb 80%, Ery 4,5, ϕ 7,5, S-Fe 50 $\frac{1}{2}$ %, EBK 280 $\frac{1}{2}$ %, Reti 8‰, S-Bil. 3,2 mg%, Kälte- u.Wärmeaggl. und Coombs-Test o.B., keine Haemoglobinurie, Price-Jones'-Kurve: Geringe Verschiebung zu einer Ery-Vergrösserung;keine Leberfunktionsstörung. Sternalpunktat: Vermehrung des erythropoetischen Anteils, R/W 73/100.

E: GV 61, EV 21, PV 40, PEV 0,7, PEA 99, PET 1,4, EU 100/9, AK 113, ER 70, EET 43, AS 0,0, GEE 2089, FEE 2,0, GHb 614, HbS 12,6, vita 15, mEL 48,5.

Gering vermindertes GV auf Grund eines verminderten EV. Gesteigerter Eisenumsatz mit sehr gutem AK, dem allerdings ein sehr

grosser ER folgt. Trotzdem ist die EET mit 43 mg/Tag deutlich gesteigert. Die vita ist auf etwa die Hälfte der Norm verkürzt. Bei der guten Utilisation müsste die Pat. fähig sein, die verkürzte vita zu kompensieren.

11. He.He.,m., Diagnose: Familiäre haemolytische Anämie.

A: Von Kindheit an häufig ikterisch, jetzt deutlicher Ikterus der Haut und Schleimhäute sowie Skleren, Milz 2 Qf vergrössert.

hD: Hb 90%, Ery 5,1, ϕ 6,6, Reti zwischen 29 u. 156‰,
Hpt 44 mg%, S-Fe 120 ‰, EBK 265 ‰, S-Bil. 13,6 mg%
(indir. 12,4 mg%), osmot. Resistenz 0,75-0,38, Sternalpunktat: Hochaktive und linksverschobene Erythropoese (R/W 115/110).

E: GV 74, EV 19, PV 55, PEV 0,3, PEA 231, PET 3,67,
EU 54/6, AK 121, ER 29, EET 92, AS 103, GEE 2215,
FEE 4,2, GHb 652, HbS 27,2, vita 7,5, mEL 24,0.

EV an der unteren Grenze der Norm. PV und GV vermehrt. PET und auch EET stark erhöht. Erythropoese um das 4-fache gesteigert und augenblicklich ausreichend zur Kompensation der sehr verkürzten vita. Plasma-Fe in der Norm. Von den primär minderwertigen Erys werden die empfindlicheren intravasal zerstört. Die nicht unerhebliche Fraktion der widerstandsfähigeren wird durch die stark erythroklastisch tätige Milz abgefangen. Durch Splenektomie wäre damit eine wesentliche Besserung und erhebliche Entlastung des Knochenmarks zu erwarten.

Nach Splenektomie: S-Bil. 1,0 mg%, Reti 2-11‰, als Folge des Ausfalls der splenogenen Bremsung und Thrombozytoklasie zeigten sich die Thrombozytenwerte stark erhöht (820 000) und ausserdem war eine wesentliche Besserung in dem haemolytischen Geschehen durch Fortfall der Erythroklasie in der Milz zu verzeichnen.

Haemolytische Anämien

Untersucht wurden 11 Patienten mit der klinischen Diagnose Haemolytische Anämie.

Die durchgeführten Volumenbestimmungen ergaben bei den Werten des Erythrozyten-Volumens in 3 Fällen extrem niedrige Volumina mit 5,7 ml/kg, 4 ml/kg und 5,3 ml/kg (Norm 24 ml/kg), also unter 25% der Norm. Die entsprechenden klinischen Daten konnten mit 31% Hb bei 1,6 Mill. Ery; 70% bei 3,6 Mill. und 45% bei 2,19 Mill. keineswegs diese ausgeprägte Oligämie anzeigen. 5 Fälle ergaben normales Volumen und 3 weitere ein nur geringfügig erniedrigtes Erythrozyten-Volumen. Bei der Bestimmung des PV fanden wir nur ein einziges Mal das Volumen vermindert, dagegen in über der Hälfte der Fälle deutlich vermehrt und ebenso das GV 4mal erheblich vermehrt. Es handelt sich hierbei offensichtlich um eine kompensatorische Erhöhung des PV mit zum Teil sogar überschüssender Menge. Mit Ausnahme eines Falles bestand immer ein verstärkter Plasmaeisenumsatz, bei dem ein deutlicher Abstrom (ausgenommen bei 2 Fällen) zum Knochenmark bestand. Berücksichtigt man den Rückstrom des für die Erythropoese ungenutzten Eisens ins Plasma, so zeigte sich dennoch ein erhöhter EET. Bei der Bestimmung der mittleren Erythrozyten-Überlebenszeit fanden wir ohne Ausnahme eine deutliche Verkürzung, wobei mehrmals eine äußerst geringe mEL festgestellt werden musste:

Fall 1: 16 Tage, Fall 4: 18 Tage, Fall 6: 18 Tage,
Fall 9: 14,5 Tage, Fall 11: 24 Tage.

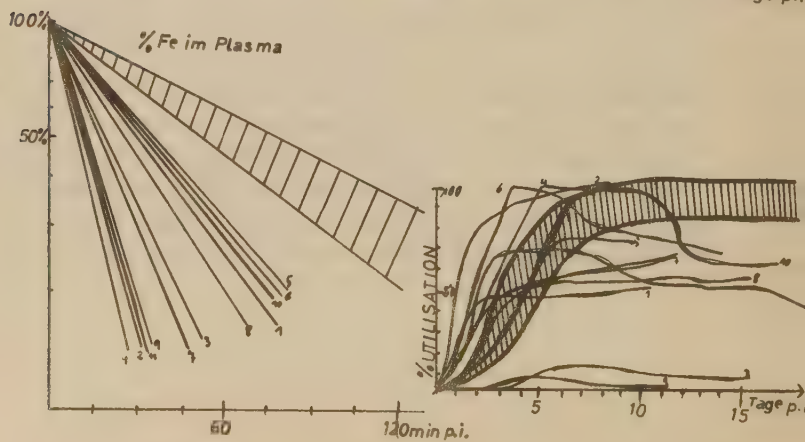
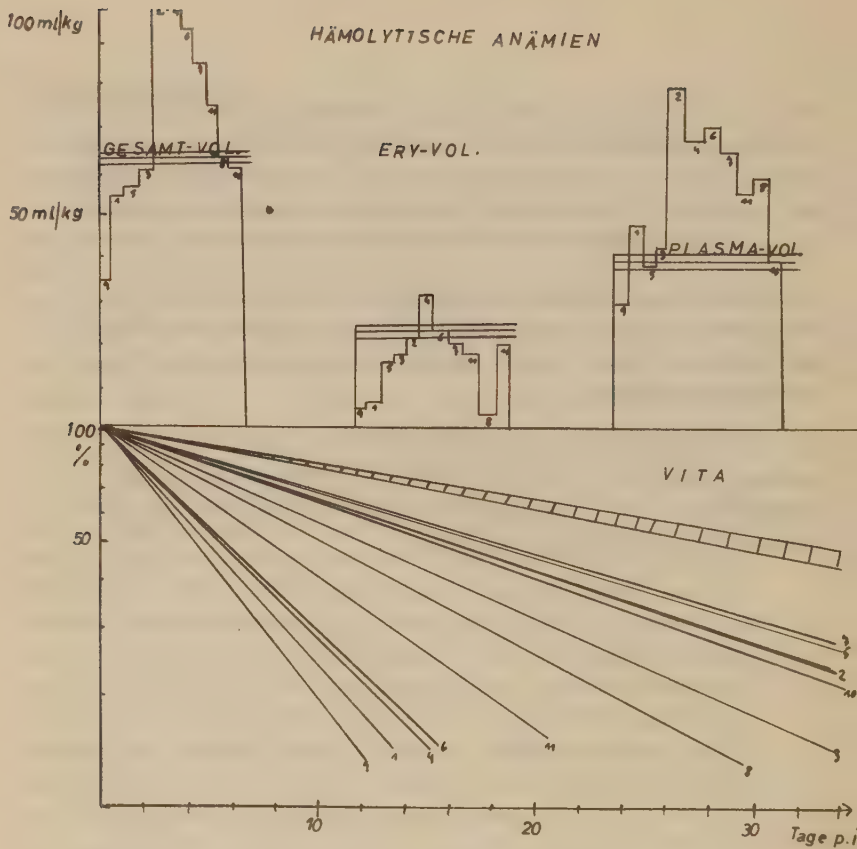
Das Ausmaß der Haemolyse lässt sich bei bestehender Kompensation nicht an den haemolytischen Daten Hb, Erythrozytenzahl oder auch Erythrozyten-Volumen ablesen, sondern evtl. nur indirekt durch ein Sternalpunktat oder den Haptoglobin-Wert, besser aber durch die vita-Bestimmung. Interessant war nun in unseren Fällen, dass von 5 Patienten mit einem Hb-Wert unter 70% 3 Patienten eine ver-

kürzte vita auf $1/6$ der Norm hatten, während von 6 Patienten mit einem Hb-Wert über 70% nur einer eine starke Verminderung zeigte. Es darf somit angenommen werden, dass bei einer verstärkten Haemolyse die Kompensation eher unzureichend wird und sich dann auch im Hb-Wert und der Erythrozytenzahl ausprägt.

Durch Oberflächenmessungen zeigte sich bei Berechnung der zusätzlichen Impulse im Durchschnitt eine Anreicherung über Leber und Milz , so dass wir sagen können, dass der intravasale Typ der Haemolyse überwog.

Bei nicht mehr ausreichender Kompensation der Haemolyse durch erhöhte Erythropoese wird das Plasma-Volumen vergrößert zur Verhinderung eines Volumenmangels ohne aber alle Funktionen des Erythrozyten-Volumens zu erfüllen.

HÄMOLYTISCHE ANÄMIEN



Anämien

12. Am.Jo.,m.,37 J., Diagnose: Eisenmangelanämie.

A: Hypochrome Eisenmangelanämie unklarer Genese, die sich trotz Behandlung mit Eisengaben nicht besserte. Leber und Milz o.B., kein Tumor des Magen-Darmtraktes bei stat.Aufnahme, Verdacht auf Ulcus im Bereich der Bulbusvorderwand. Klinisch dafür keine Hinweise; normale Säurewerte, Blut im Stuhl Ø; keine Wurmeier.

hD: Hb 50%, Ery 2,9, Reti 3‰ (wechselnd mit Anstieg auf 32‰ und 16‰), S-Fe 14 γ%, EBK 303 γ%, Sternalpunktat: 106.000 Z., Erythropoeseanteil vermindert und rechtsverschoben, Granulopoese normal, rel. viel Megakariocyten, Markeosinophilie von 3,5%; Leukoz. 4500, Gesamteiweiss i.S. 6,1 g%, Elektrophorese: Alpha- u.Gamma-Globulin-Vermehrung bei Albumin-Verminde- rung.

Therapie: i.v. Eisen-Gaben (1,2 g Ferro-nascin).

Pat. ist 2 J. nach dieser Untersuchung verstorben: Circulär wachsendes und weitgehend stenosierendes Carcinom des Dünndarmes.

E: GV 64, EV 13, PV 51, PEV 0,4, PEA 173, PET 0,03,
EU 66/11, AK 10,6, ER 0,0, EET 19,0, AS 5,5, GEE 947,
FEE 2,1, GHb 276, HbS 5,7, vita 15, mEL 48,5.

Auf die Hälfte vermindertes EV bei normalem GV durch Volumenkom-
pensation seitens des PV. Der Eisenabstrom aus dem Plasma ist
beschleunigt. Durch den stark erniedrigten Serumeisenwert ist
die quantitative Menge pro kg Körpergewicht des PET aber vermin-
dert. Auch die Utilisation liegt unter der Norm, was bei diesem
schon verringerten Eisenumsatz noch besonders ins Gewicht fällt.
Die mittlere Lebenszeit der Erythrozyten ist mit 49 Tagen auf
etwa die Hälfte vermindert.

Abschliessend kann gesagt werden: Bei beschleunigtem, durch Eisen-

mangel aber quantitativ zu geringem Eisenumsatz kommt es ausserdem noch zu einer schlechten Utilisation für den Erythrozytenaufbau mit Abstrom von Eisen zu den Speichern. Die neugebildeten Erythrozyten sind offensichtlich minderwertig, so dass es zu einer auf die Hälfte verkürzten vita kommt und damit zu einer weiteren Verstärkung der Anämie.

13. Bo. Hei., m., 31 J., Diagnose: Anämie bei Periarteriitis nodosa.

A: Vor 8 J. Pyelonephritis, seit einigen Jahren wechselnde rheumatische Beschwerden, vor 2 J. plötzliches Auftreten von Pickeln an Armen, Schultern und Beinen, die sich zu Knötchen umbildeten, vor 1 J. am ganzen Körper Spannungsgefühl, Kliniksaufenthalte in Intervallen, auch jetzt Mattigkeit, Schmerzen in der Wirbelsäule, Temperaturen um 39°.

hD: Hb 35%, Ery 2,0, Ø 7,5, Htk 24, später 18, osmot. Resistenz 0,5-0,26, Reti 19‰, S-Fe 184 γ%, EBK 228 γ%, S-Bil. 1,4 mg%, Thrombozyten 12.400, Leukoz. 5.400, tox. Granulation.

Bei Aufnahme Hb von 25% bei 1,3 Ery. Durch 18 Bluttransfusionen à 500 ml, während Erythrokinetiks unterbrochen, Hb auf 65% und Ery auf 3,6 gesteigert.

E: GV 45, EV 10, PV 35, PEV 2,25, PEA 31, PET 0,48,
EU 13/12, AK 5,4, ER 0,0, EET 15,6, AS 39,1, GEE 1570,
FEE 0,99, GHb 460, HbS 4,6, vita 31, mEL 100.

Es findet sich ein stark verringertes EV bei nur minimal reduziertem PV. Die Plasmaeisenverschwindensrate ist bei hohem Serumeisenwert deutlich verlängert, trotzdem ist aber durch das hohe Angebot der PET normal. Die Utilisation und der EET sind schlecht, obwohl bei der bestehenden Anämie vom Körper eine erhöhte Erythropoese benötigt würde. Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit ist auffälligerweise etwa im Bereich der Norm. Der Pat. erhielt vor den Erythrokinetic-Untersuchungen Bluttransfusionen, dadurch wurden Fremderythrozyten mitmarkiert, die evtl. das Ergebnis beeinflussten und ebenso die Differenz zwischen AK und EET bedingten.

14. Pr.Hei.,m.,29 J., Diagnose: Eisenmangelanämie bei Morbus Boeck.

A: Klinisch gesicherter Morbus Boeck. Vor der Behandlung Skleren und Haut ikterisch, Leber 1 1/2 Qf vergrößert, Milz nicht tastbar; Hiluslymphdrüsenvergrößerung, bds.feine, verstreute Fleckschatten in beiden Lungen, Mendel-Mantoux-Reaktion 1:1 negativ; keine Knochenveränderungen an den Händen.

hD: Hb 55%, Ery 3,5, Reti 16%, S-Fe 86 $\frac{1}{2}$ %, EBK 296 $\frac{1}{2}$ %.

E: GV 52, EV 13, PV 39, PEV 1,00, PEA 69, PET 0,574,
EU 61/11, AK 27,0, ER 15,8, EET 11,2, AS 17,0, GEE 1783,
FEE 0,21, GHb 361, HbS 3,3, vita 34, mEL 110.

Bei deutlich verringerter EV normales PV. Die Hb-Synthese und entsprechend der EET sind verringert bei normalem PET. Es besteht ein deutlicher Rückstrom unverwerteten Eisens vom Knochenmark. Das Knochenmark dieses Pat. ist nicht fähig, bei vermindertem EV die Hb-Synthese zu steigern. Im Gegenteil musste eine eingeschränkte EET festgestellt werden. In Oberflächenmessungen fanden wir einen verspäteten Abfall der Eisenkurve über dem Knochenmark, der auf eine verzögerte Utilisation schliessen lässt. Die Anämie dürfte daher durch Insuffizienz bzw. eine Verwertungsstörung im Knochenmark bedingt sein, zumal die mittlere Lebenszeit der Erythrozyten mit 110 Tagen im Bereich der Norm lag.

15. Eich.KA,m.,56 J., Diagnose: Eisenmangelanämie, Lebercirrhose mit Oesophagusvarizen.

A: Im Krieg Ikterus, vor 6 J. plötzlich Blut gespuckt, bis vor 1 J. ohne Beschwerden, vor 3 Monaten geronnenes Blut erbrochen.

hD: Hb 55%, Ery 2,9, Htk 15, Reti 54%, S-Fe 21 $\frac{1}{2}$ %, EBK 258 $\frac{1}{2}$ %,
S-Bil. 1,3 mg%, (indir. 0,6 mg%), Thromboz. 51.000, Sternalpunktat: R/W = 64/100, subnormale Zellzahl, wenig linksverschoebene Erythropoese, unauffällige Zellelemente im Mark.

1 Monat später Op: Portocaval shunt

1 Jahr später zweite Blutvolumenbestimmung.

E: GV 63, EV 9, PV 54 (2. Best. GV 82, EV 22, PV 60), PEV 0,5,
PEA 139, PET 0,373, EU 85/10, AK 27,1, ER 4,7, EET 22,4,
AS 51, GEE 1598, FEE 1,4, GHb 470, HbS 6,6, vita 22, mEL 71.

Stark verringertes EV bei einem durch erhöhtes PV normalem GV.
Das bei dem dauernden Blutverlust verlorengegangene EV wird durch
Plasma kompensiert. Die PEV ist beschleunigt bei normalem PET, be-
dingt durch ein niedriges Serumeisen. Die Utilisation ist normal.
Die vita liegt nur leicht unter der Norm. Die beschleunigte PEV
ist anscheinend durch Kompensationsbestrebungen für den starken
Blutverlust bedingt, wobei der Eisenmangel sich ungünstig aus-
wirkt. Bei einer 2. Bestimmung 1 Jahr später fanden wir bei einem
Hb von 87% und Ery von 4,32 ein erhöhtes GV bei etwa normalem EV.
Der Pat. war in der Zwischenzeit operiert worden. Der Eisenumsatz
lag in der Norm. Auffällig war jetzt eine verkürzte vita (17 Tg.).

16. Er.Ha.,m., 54 J., Diagnose: Anämie. Primär-chron. Polyarthrit, Leberparenchymschaden, Cholelithiasis, paranoide Schizophrenie.

A: Seit 4 Mon. Gelenkbeschwerden in den kleinen Gelenken mit An-
schwellung. Keine Temperaturen. Waaler-Rose-Test und Latex ne-
gativ, AST 480 E.

hD: Hb 50%. Ery 3,3, S-Fe 65%, EBK 270%, Reti 18%,
Ø 7,5 µ, Leukoz. 9100, Lymphocytose, BKS 98/126 mm n.W.,
Bromthalein-Test 26%, Elektrophorese: Alb. 42%, Alpha₁-Gl. 55%,
Alpha₂-Gl. 11,5%, Beta-Gl. 13%, Gamma-Gl. 28%.

E: GV 46, EV 12, PV 34, PEV 0,45, PEA 154, PET 0,76,
EU 66/10, AK 35,3, ER 17,6, EET 17,7, AS 18,3, GEE 1323,
FEE 1,3, GHb 438, HbS 5,2, vita 26, mEL 84.

Nur gering verkürzte vita. Trotzdem besteht eine deutliche Ver-
minderung des EV und auch des GV bei nur leicht subnormalem PV.
Der Eisenumsatz ist verstärkt, kommt aber nicht voll der Erythro-
poese zugute. Utilisation und EET liegen unterhalb der Norm bei

starkem Rückstrom vom Knochenmark. Da die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit nur gering verkürzt ist, dürfte sie nicht die Ursache der Anämie sein, sondern vielmehr eine Verwertungsstörung innerhalb des Knochenmarks, ersichtlich aus dem starken Eisenrückstrom. Ausserdem zeigte sich noch ein deutlicher Abstrom von Eisen zu den Speichern.

Zusammenfassung

Untersucht wurden 5 Patienten mit Anämien verschiedenster Genese, die aber mit Ausnahme von Nr.14 alle einen Eisenmangel aufwiesen. Die primären Erkrankungen waren Periarteriitis nodosa, Morbus Boeck, Lebercirrhose, Leberparenchymschaden und Eisenmangelanämie ohne z.Zt. der Untersuchung ersichtlichem Grund.

Alle 5 Patienten zeigten ausnahmslos ein erniedrigtes EV, das nicht immer durch die klinischen Werte deutlich wurde:

- 1) EV 12,7 ml/kg, Hb 50% (übereinstimmend)
- 2) EV 9,8 " , Hb 35% (Hb etwas zu gering)
- 3) EV 13,0 " , Hb 80% (Hb zu hoch)
- 4) EV 8,6 " , Hb 55% (Hb zu hoch)
- 5) EV 12,0 " , Hb 85% (Hb zu hoch)

Das PV zeigte 2mal einen erhöhten Wert, war 2mal vermindert und 1mal normal. Bei den 2 Patienten mit ausgeprägtem Eisenmangel fanden wir die erhöhten Plasmavolumina, die offensichtlich als Kompensation zu dem erniedrigten EV dienten. Das Gesamtvolumen war in diesen beiden Fällen normal, während die 3 anderen ein erniedrigtes GV aufwiesen. Die PEV war im Durchschnitt beschleunigt bei normaler PET, bedingt durch ein zu niedriges Serumeisen. Es handelt sich dabei offensichtlich um den Versuch, die zu geringe Menge durch beschleunigten Umsatz auszugleichen. Der EET zeigte aber trotzdem im Durchschnitt zu geringe Werte, wobei

auffällig war, dass eine verminderte Utilisation bestand bei teilweise ungenutztem Rückstrom zum Plasma vom Knochenmark und Abstrom zu den Speichern. Die HbS/die war entsprechend vermindert, GHb und GEE zeigten deutlich erniedrigte Werte. Die Bestimmung der mittleren Erythrozyten-Überlebenszeit ergab in 2 Fällen normale Werte, 2 waren gering erniedrigt und nur einer war deutlich erniedrigt. Beim Vergleich der Erythrozyten-Überlebenszeiten mit den Hb-Werten der entsprechenden Fälle konnte keine Relation zwischen diesen beiden Werten gefunden werden. Hier zeigt sich, in Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen bei Eisenmangelanämien von Ashby (3), Huff (48) und Pollycove (73), dass erst einmal vom Knochenmark ins Blut ausgeschwemmte Erythrozyten eine etwa normale Lebenszeit haben, vor allem auch nicht in Milz oder Leber vorzeitig abgebaut werden, andererseits aber im Mark Verwertungsstörungen bzw. schon ein Untergang von Erythrozyten-Vorstufen innerhalb des Knochenmarks vonstatten gehen (ersichtlich aus erhöhtem ER), so dass Erythrozyten nicht erst zur Ausreifung und Ausschwemmung gelangen, wie Laurell (62) es nach seinen Untersuchungen ebenfalls bestätigt.

ANÄMIEN

GESAMT-VOL.

ERY-VOL.

PLASMA-VOL.

l/kg

l/kg

100

%

50

VITA

Tage p.i.

10

20

30

100%

% Fe im Plasma

50%

% Utilisation

Tage p.i.

20'

40'

60'

80'

100'

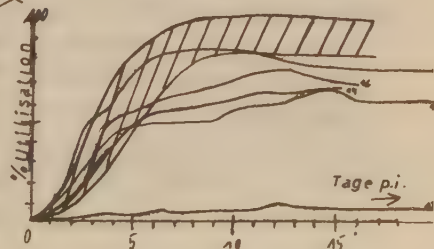
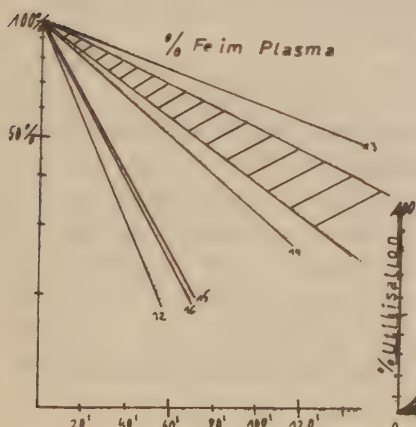
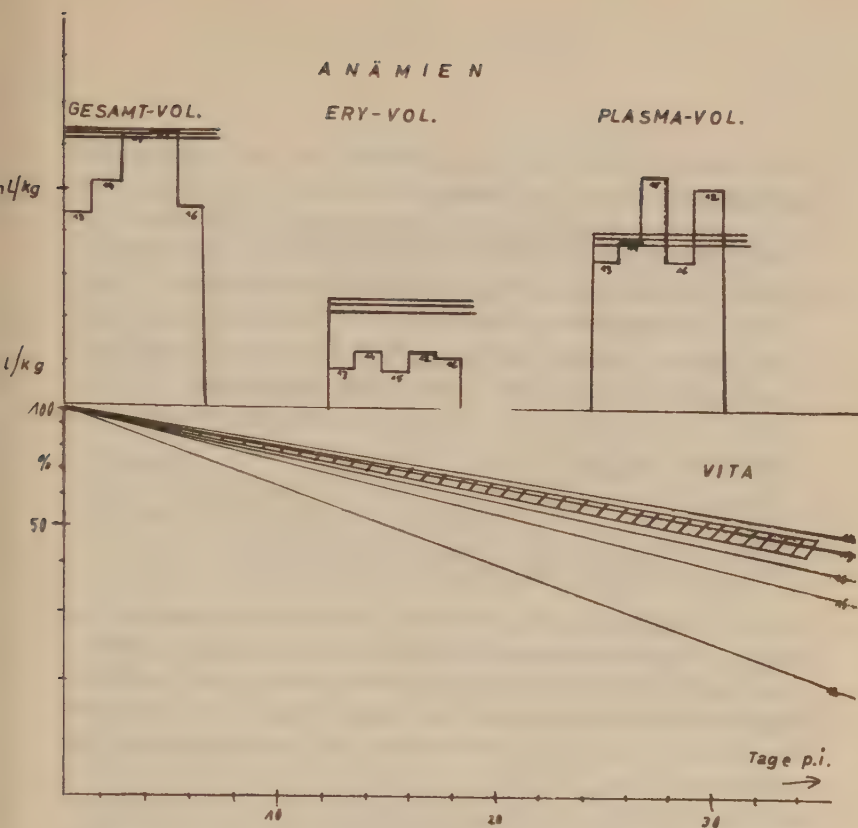
120'

0

5

10

15



Polycythaemien

17. Wi.Pa.,w.,60 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Seit 2 J. Atembeschwerden, Kopfschmerzen, "rotes Gesicht",
Milz 4 Qf vergrössert, Leber 1 1/2 Qf vergrössert.

hD: Hb 139%, Ery 7,0 Mill., ϕ 7,2 μ , Reti 9%, Thromboc. 198.000,
osmot. Resistenz 0,52-0,26, S-Fe 52 γ %, EBK 317 γ %,
S-Bil. 0,7 mg%, Kreatinin 1,3 mg%, S-Cu 171 γ % .
Therapie: Aderlässe und 6 mC P³².

E: GV 99, EV 42, PV 57, PEV 0,425, PEA 163, PET 1,16,
EU 95/9, AK 84, ER 0,0, EET 92, AS 4,3, GEE 5694,
FEE 1,6, GHb 1672, HbS 27,2, vita 19, mEL 61,5.

Bei der Pat. Pa.Wi. besteht bei einer Polycythaemia vera, die durch die Volumenbestimmungen bestätigt wurde, ein stark gesteigerter Plasmaeisenumsatz, der fast ausschliesslich durch eine erhöhte Erythropoese bedingt ist. Der Eisenabstrom zu den Speichern ist minimal. Die mittlere Überlebenszeit der Erythrozyten ist auf die Hälfte verkürzt. Die 4-fach erhöhte Erythropoese kann aber augenblicklich noch das hohe Ery-Volumen (2 1/2-fache der Norm) aufrecht erhalten. Oberflächenmessungen ergaben eine gering gesteigerte erythroklastische Tätigkeit der Milz.

18. Bo.Pa.,m.,41 J., Diagnose: Sec. Polycythaemie.

A: Mit 4 J. Kinderlähmung, jetzt Lungenemphysem, respiratorische Acidose, Cyanose, Rechtshypertrophie.

hD: Hb 127%, Ery 5,35, ϕ 8 μ , Htk 45%, Reti 18%, osmot. Resistenz 0,54-0,26, S-Fe 168 γ %, EBK 404 γ %, S-Bil. 0,6 mg%, Thromboc. 164.000, Harnstoff 52 mg%.

Pathologica: VK: Soll 3300 ccm, Ist 1500 ccm

E: GV 81, EV 34, PV 47, PEV 0,67, PEA 103, PET 1,9,
EU 100/9, AK 128,4, ER 68,6, EET 59,8, AS 0,0, GEE 3670,
FEE 1,6, GHb 1080, HbS 17,6, vita 19, mEL 61,5.

Vermehrtes GV, das zum grössten Teil durch ein erhöhtes EV bedingt ist bei nur geringer Steigerung des PV. Der PET ist sehr deutlich erhöht bei ausschliesslichem Abstrom zum Knochenmark, aber nur 50%-iger Verwertung zum Aufbau von Erythrozyten. GEE bzw. GHb sind auf das 1 1/2-fache vermehrt. Die FEE ist mit 1,6% verdoppelt. Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit ist mit 61,5 Tagen etwa auf die Hälfte der Norm reduziert, eine 2 1/2-fach gesteigerte Hb-Synthese dürfte aber auch hier weiterhin ein hohes EV bedingen.

19. Ha.Ku., m., 47 J., Diagnose: Sec. Polycythaemie.

A: Stammfettsucht, leichte Striae rubrae am Unterbauch (Cushing?), Übergewichtigkeit erst nach dem 25. Lebensjahr aufgetreten, 17-Keto- und 11-Oxy-Steroidausscheidung nicht erhöht.

hD: Hb 107%, Ery 6,0, Leukoz. 6900, ϕ 7,5 μ , Htk 40%, S-Fe 79%, EBK 242%, S-Bil. 0,6 mg%, Kreatinin 0,9 mg%, Gesamteiweiss 6,7 g%, Elektrophorese: Gamma-Globulin-Vermin-
derung, Thorn-Test: eben pos., Abfall der Eos von 100 auf 44 nach 40 E ACTH.

E: GV 67, EV 25, PV 42, PEV 0,62, PEA 113, PET 0,9,
EU 40/10, AK 44,2, ER 0,0, EET 86,0, AS 66,2, GEE 4738,
FEE 1,8, GHb 1392, HbS 25,3, vita 17, MEL 55.

In Übereinstimmung mit den klinischen Laborbefunden fanden auch wir nur ein geringfügig erhöhtes Volumen, wenn man es auf ml/kg Körpergewicht bezieht. An den Untersuchungsergebnissen bei diesen Patienten lässt sich jedoch deutlich der Wert der Volumenbestimmung darstellen. Die klinischen Werte Hb, Ery-Zahl und Htk zeigten als relative Werte nur geringfügige Erhöhung, der absolute Wert der Volumenbestimmung mit 8,14 l ein deutlich vergrössertes Volumen. Die PET war bei diesem hohen Volumen trotzdem noch erhöht, wobei z.Zt. der Untersuchung ein starker Eisenabstrom zu den Speichern bestand. GEE und GHb waren auf über das 1 1/2-fache

der Norm erhöht, die HbS fast vervierfacht, die FEE verdoppelt. Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit zeigte mit 55 Tagen eine Verkürzung auf die Hälfte der Norm. Trotz der verkürzten vita konnte das vergrößerte Volumen durch eine etwa auf das 4-fache angefachte Erythropoese aufrecht erhalten werden.

20. Mu.Ad.,m., Diagnose: Sec.Polycythaemie.

A: Dekompensiertes chron. Cor pulmonale, Pleuritis calcarea re., vikariierendes Emphysem li., asthmoide Bronchitis, Polyglobulie, Orthopnoe mit Akrocyanose und Cyanose der Schleimhäute (die Cyanose ist bedingt durch die Tatsache, dass bei reduziertem Hb > 5 g% (absoluter Wert) eine Cyanose auftritt und bei einem hohen Hb-Wert dieser Wert relativ früher erreicht wird).

hD: Hb 130%, Ery 6,1, Htk 53%.

E: GV 81, EV 42, PV 39.

Die Blutvolumenbestimmung mit der Chrom-Methode bestätigt die vermutete Volumenvermehrung, wobei besonders die starke EV-Vergrößerung auffällt, während das PV normal ist.

21. Bo.Fr.,m., 51 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Kongestionierte Gesichtsfarbe mit Teleangiektasien im Bereich beider Wangen, leichte Lippencyanose, Leber 2 Qf vergrößert.

hD: Hb 113%, Ery 5,6, Leukoz. 8800, Thromboc. 173.000, Sternalpunktat: 206.200 Z., leichte Vermehrung der Erythropoese; U'gen im Urin vermehrt.

E: GV 67, EV 23, PV 44.

Nach den Ergebnissen der Blutvolumenbestimmung kann man eigentlich nicht von einer Polycythaemie sprechen; es wurde deshalb von einer P^{32} -Therapie abgesehen.

22. Schw.Ka., m., 67 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Vor 1 J. Vorderwandinfarkt. Behandlung der Polycythaemie mit 5,5 mC P^{32} in der Zeit v. 7.7.-2.8.1961, Untersuchung am 16.2.1962.

hD: Hb 131%, Ery 5,5, Reti 9%, Htk 37%, Thromboc. 100.000, Leukoz. 6800, Sternalpunktat: Zellgehalt auf das 3-4-fache der Norm erhöht. Die Zellvermehrung ist ausschliesslich durch die Erythropoese bedingt, während die Granulopoese unauffällig ist.

E: GV 102, EV 38, PV 64.

Deutliche Erhöhung des Blutvolumens auf fast die doppelte Menge, die sowohl durch die Vermehrung des EV als auch des PV bedingt ist. Es wurde eine erneute P^{32} -Therapie in Erwägung gezogen, da die erste Verabreichung nicht den erwarteten Erfolg brachte. Durch die Volumenbestimmung ist somit eine Kontrolle der Therapie möglich.

23. Ja.El., w., 51 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Seit mehreren Jahren Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Blutwallungen, besonders beim Bücken.

hD: Hb 159%, Ery 6,0, Reti 3%, Htk 54%, Thromboc. 250.000, S-Bil. 1,2 mg%.

E: GV 120, EV 60, PV 60.

Sehr deutliche Blutvolumenerhöhung mit einer Menge, die wir in dem Ausmaße bei den anderen Pat. nie gesehen haben. Das EV erreicht die Menge des PV. Schon bei den Blutabnahmen war die Zähflüssigkeit aufgefallen, weshalb eine Kanüle mit grösserem Lumen verwendet werden musste.

24. Mu.Hei.,m.,57 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Seit 4 J. hochrote bis cyanotische Gesichtsfarbe, Leber vergrössert, Milz handbreit unter li. RB zu tasten.

hD: Hb 117%, Ery 5,4, Htk 40%, Leukoz. 5400, Reti 34%,
Thromboc. 104.000, S-Bil. 1,4 mg%, S-Fe 100 $\frac{1}{2}$ %.

E: GV 109, EV 40, PV 69.

Deutliche Blutvolumenerhöhung sowohl des EV als auch des PV. Die Erhöhung des EV beträgt 66% über der Norm, und somit kann die Diagnose Polycythaemie bestätigt werden unter Berücksichtigung der übrigen Befunde.

25. Rie.Ma.,m.,67 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Vor 2 J. nachts Bluterbrechen und Teerstühle, Milz stark vergrössert, eine Blutvolumenbestimmung ergab damals 5,7 l = 94 GV bei einem Hb von 120%, Ery 5,5, Htk 39%, Reti 20% und S-Fe 44 $\frac{1}{2}$ %.

Therapie: Aderlässe, Daraprim.

hD: Hb 95%, Ery 3,8, Reti 14%, Thromboc. 379.000, Leukoz. 7200,
S-Fe 103 $\frac{1}{2}$ %, EBK 305 $\frac{1}{2}$ %.

E: GV 69, EV 17, PV 52.

Die Blutvolumenbestimmung zeigt deutlich den Erfolg der Therapie. Das Volumen hat sich normalisiert, wobei das EV sogar etwas unter der Norm liegt. Hier eröffnet sich ein weiteres Gebiet für die Chrom-Methode: die Kontrolle des Therapieerfolges (wie schon bei Fall 22 gezeigt wurde).

26. So.An.,w.,55 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, rote Gesichtsfarbe.

hD: Hb 118%, Ery 4,8, Reti 8%, Thromboc. 220.000, Leukoz. 6100.

E: GV 61, EV 32, PV 29.

Das Gesamtblutvolumen zeigt überhaupt keine Erhöhung. Geringgradige Vermehrung des EV bei gleichzeitiger Verminderung des PV. Bei dieser geringgradig ausgeprägten Polycythaemie konnte von einer weiteren Therapie abgesehen werden. Die Pat. bietet jetzt mehr das Bild einer Pseudopolycythaemie durch Bluteindickung.

27. Schm.Ni.,m.,47 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Mässig ausgeprägte Gesichts- und deutliche Schleimhautcyanose bei starker Blutfüllung der Konjunktivalgefässe, Leber eben palpabel, Milz 2-3 Qf vergrössert, keine Polyglobulie pulmonaler Genese.

hD: Hb 136%, Ery 6,8, Reti 34‰, Htk 55%, Thromboc. 233.000, Sternalpunktat: Gesteigerte und linksverschobene Erythropoese, reichlich Knochenmarksriesenzellen.

E: GV 93, EV 38, PV 55.

Deutliche Erhöhung des GV durch Vermehrung von EV und PV, wobei aber das EV sehr viel deutlicher vermehrt ist. Empfehlung einer P³²-Therapie.

28. Rie.Jo.,m.,41 J., Diagnose: Polycythaemia vera.

A: Druck im Kopf bei warmer Witterung, gerötetes Gesicht, leicht vergrösserte Milz.

hD: Hb 115%, Ery 5,2, Reti 6‰, Htk 34%, Thromboc. 131.000, Leukoz. 11200, S-Fe 98†%, EBK 139†%, Sternalpunktat: R/W 44/100; die Reifungszahl ist normal, auch die Granulopoese ist unauffällig.

E: GV 56, EV 21, PV 35.

Diese Ergebnisse sprechen gegen eine Polycythaemie, sie sind eher subnormal. Auch die Sternalpunktion konnte eine Polycythaemie nicht bestätigen.

Zusammenfassung

Untersucht wurden 12 Patienten mit der klinischen Diagnose Polycythaemia vera bzw. sec. Polycythaemie. Wegen zu kurzen stationären Aufenthaltes konnten nur bei 3 Personen Erythrokinetic-Untersuchungen durchgeführt werden, bei den übrigen 9 Untersuchungen handelt es sich um Blutvolumenbestimmungen mit der ^{51}Cr -Methode.

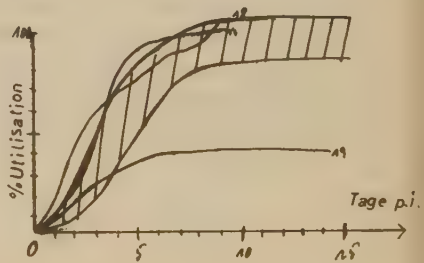
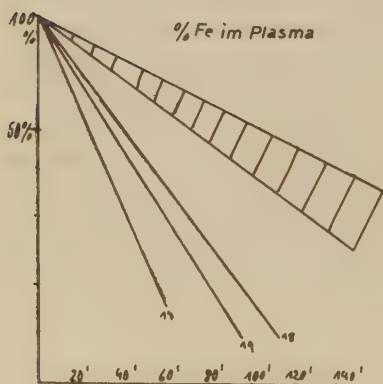
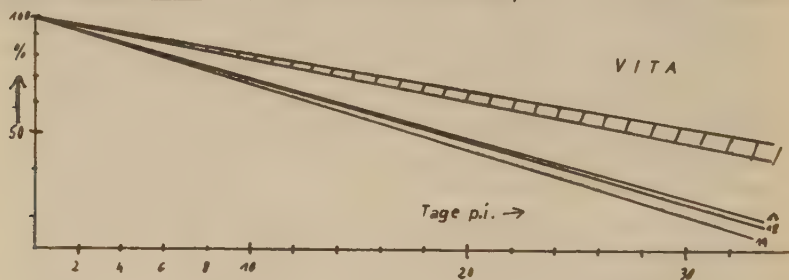
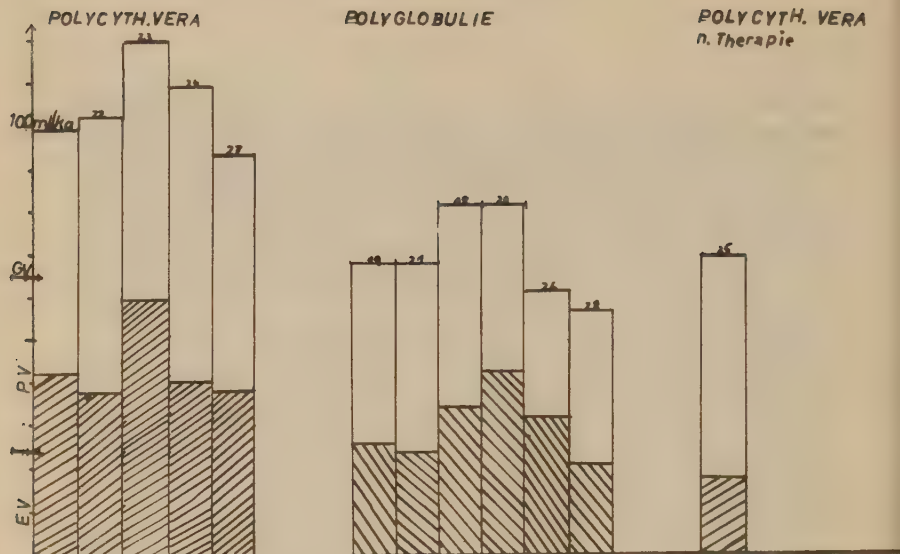
Die Untersuchungsergebnisse zeigten bei den Erythrozyten-Volumenbestimmungen deutlich erhöhte Werte und unterstrichen damit die klinisch gestellte Diagnose. Bei den Fällen 19, 21, 25, 26 und 28 konnten wir kein erhöhtes Volumen feststellen. Im Fall 21 wurde deshalb auch von der vorgesehenen ^{32}P -Therapie Abstand genommen. Im Fall 25 war vor 2 Jahren eine Volumenbestimmung vorgenommen worden und auf Grund des erhöhten Wertes eine Therapie mit Aderlassen und Daraprim eingeleitet worden. Die jetzt durchgeführte Bestimmung zeigte den guten Erfolg dieser Therapie. In den Fällen 21, 26 und 28 konnten wir nach den Ergebnissen unserer Methode die klinisch gestellte Verdachtsdiagnose nicht bestätigen. Bei keinem dieser Patienten waren die Retikuloocytenzahlen erhöht. Im Fall 21 und 28 sprach auch das Sternalpunktat nicht für eine Polycythaemia vera.

Durch die hier demonstrierten Fälle wird deutlich, wie wichtig eine Blutvolumenbestimmung sein kann, da weder durch Erythrozyten-Zahl, Hb oder Htk das Gesamtvolumen abgeschätzt werden kann. Das zeigt eindrucksvoll die Differentialdiagnose Polycythaemia vera, sec. Polyglobulie oder Pseudopolyglobulie durch Bluteindickung. Während bei der Polycythaemia vera nicht nur das EV, sondern im Sinne der myeloproliferativen Erkrankungen auch das PV stark erhöht ist (von der Kontrolle nach Therapie abgesehen bei unseren Fällen auf 55 ml/kg und weit mehr), fanden wir bei der sec. Polyglobulie zwar eine ausgeprägte Vermehrung des EV, aber keine oder nur eine leichte Erhöhung des PV (bis

maximal 47 ml/kg bei unseren Fällen).

Bei den Erythrokinetic-Untersuchungen handelt es sich bei Fall 17 um eine Polycythaemia vera, die anderen 2 sind sec. bedingte Polycythaemien. Im Fall 17 haben wir eine verkürzte mEL von 62 Tagen gefunden, trotzdem sind die Werte des Gesamtblutvolumens, Erythrozyten-Volumens, des Gesamt-Hb und Gesamt-Erythrozyten-Eisens erhöht. Es muss also ein verstärkter Umsatz stattfinden, um diese erhöhten Werte bei der verkürzten Lebenszeit der Erythrozyten aufrecht erhalten zu können. In voller Übereinstimmung damit findet auch ein erhöhter PEV bzw. PET und bei guter Verwertung ein erhöhter EET. Das Knochenmark ist folglich imstande, das hohe Erythrozyten-Volumen trotz bestehendem verstärktem Erythrozyten-Abbau zu erhalten. In Oberflächenmessungen wurde keine verstärkte erythroklastische Tätigkeit der Milz festgestellt.

Bei den anderen 2 nur sec. bedingten Polycythaemien findet sich ebenfalls eine verkürzte mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit von 55-62 Tagen. Das Gesamtblutvolumen ist bei allen Patienten erhöht, wobei das Erythrozyten-Volumen relativ stärker vermehrt ist. Der PET ist gesteigert bei deutlich vermehrtem EET und vermehrter HbS/die. Wie bei der verkürzten vita und dem erhöhten Gesamtvolumen zu erwarten war, ist das täglich erneuerte absolute Erythrozyten-Volumen stark erhöht, während die FEE, also die relative Messung, mit 1,6% - 1,8% nicht so deutlich über der Norm liegt.



Hepatosplenomegalien verschiedener Genese

29. Ehl.An., w., 38 J., Diagnose: Banti-Syndrom.

A: Vor 4 J. Anämie (Hb 45%), Milztumor; vor 1 J. Hb 19%, Ery 2,4; in letzter Zeit starke Abgeschlagenheit und Müdigkeit; Pat. klagt über häufige Leibschmerzen. Jetzt Milz 3-4 Qf, Leber 2 Qf vergrößert, Leberfunktionsproben gering pathol.

hD: Hb 75%, Ery 4,1, Reti 16%, S-Fe 37%, EKB 336%, S-Bil. 1,1 mg%, Sternalpunktat: Erhöhte Zellzahl, deutlich gesteigerte Erythropoese. Vor 3 Wochen Laparoskopie: 1) Milz: grau-rote gehöckerte Oberfläche mit ausgeprägter Perisplenitis mit zum Teil fleckförmigen, bindegewebigen Auflagerungen. 2) Leber: feinhöckerig, bei grau-gelber Farbe Bindegewebe etwas vermehrt; Milzbiopsie: Aktivierung des Reticulum; Leberbiopsie: o.B.
3 1/2 Wochen nach den Erythrokinetic-Untersuchungen Laparotomie: Stark vergrößerte und indurierte Milz; Splenophtographie: Keine Erweiterung der Pfortader; Passage durch die Leber glatt, Pfortaderdruck: o.B. Splenektomie: Postoperativ Thromboc. 4.470.000, Thrombelastogramm: 138% (Antikoagulantien-Therapie).
Hist.: Fibroadenie der Milz.

E: GV 72, EV 23, PV 49, PEV 0,62, PEA 112, PET 0,49, EU 100/10, AK 31,4, ER 0,0, EET 34,0, AS 0,0, GEE 1887, FEE 1,8, GHb 555, HbS 10,2, vita 16, MEL 55.

Das Blutvolumen liegt augenblicklich im oberen Normbereich, obwohl klinisch nur ein Hb von 75% gefunden wurde. Auch PET und EET liegen etwa in der Norm, lediglich die PEV ist etwas beschleunigt, evtl. bedingt durch eine niedrige Eisenkonzentration im Serum (S-Fe 37%). Auffällig ist die auf die Hälfte verminderte Über-

lebenszeit der Erythrozyten. Bei diesem Befund und der nur geringfügig gesteigerten Erythropoese dürfte es in naher Zukunft zu einer deutlichen Anämie kommen. Bei der Oberflächenmessung lag die Milz-Kurve nur geringfügig über der Leber-Kurve, so dass man sagen kann, dass die Milz z.Zt. keine ausgeprägte erythroklastische Tätigkeit entfaltet, über die evtl. bestehende splenogene Markhemmung kann mit dieser Methode nichts ausgesagt werden; bei der verkürzten vita müsste aber eigentlich die Erythropoese deutlich angefast sein, was in unseren Befunden nicht zum Ausdruck kam. Die Krankheit scheint erst in ihr erstes Stadium, beginnend mit einer Anämie, einzutreten und dürfte noch eine gute Prognose quoad vitam haben. Die später durchgeführte Splenektomie ergab eine Fibroadenie der Milz, die aber keine Erythroklastie durch dieses Organ bedingte. Allerdings kam es nach der Splenektomie zu einer Aufhebung der splenogenen Markhemmung, die vorher schon vermutet werden musste.

30. Wa.Hi.,w.,53 J., Diagnose: Splenogene Markhemmung? (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie); Achylia gastrica, Leberparenchymschaden.

A: Seit ca. 7 J. Müdigkeit und Abgeschlagenheit, öfters Leibschmerzen, kein Ikterus, seit 6 J. kontinuierlich zunehmende Leukopenie, seit 4 J. Anämie, die mit zahlreichen Bluttransfusionen behandelt wurde. Jetzt blasse Schleimhäute, Leber 2 Qf, Milz 3 Qf vergrößert.

hD: Hb 65%, Ery 3,4, Leukoz. 1600 (Lymphoz. 30%), toxische Granulationen, Elektrophorese: Gamma-Gl. mässig erhöht, Reti 37%, Thrombopenie zwischen 80-150.000, Blutungszeit normal, Retraktionszeit 80 Min., osmot.Resistenz o.B., Bromthalein-Test 13%, S-Bil. nicht vermehrt, Sternalpunktat: 40.000 Z., Granulopoese stark vermindert, Erythropoese normal; histamin-refraktäre Anacidität, Schilling-Test: 17,2%, nach B₁₂-Gabe

parenteral keine Reticulocytenkrise. (Vor 4 Mon.) Leberpunktion wegen Reticuloseverdacht: Diffuse, feintropfige Verfettung, sonst o.B.; keine Cirrhose, keine Reticulose.

E: GV 53, EV 11, PV 42, PEV 0,9, PEA 77, PET 0,34,
EU 49/8, AK 11,6, ER 0,0, EET 61,0, AS 12, GEE 1152,
FEE 5,3, GHb 338, HbS 17,8, vita 6, mEL 19.

Vermindertes GV bei normalem PV und auf unter die Hälfte der Norm abgesunkenem EV. Beschleunigte PEV, trotzdem eingeschränkter PET mit sehr schlechter Utilisation im Knochenmark. Die EET (bestimmt nach Gesamteisen, dividiert durch Lebenszeit) ergibt einen zu hohen Wert, da vorher Blut transfundiert wurde, dessen genaue Menge sich nicht mehr eruieren liess, weil auch ausserhalb der hiesigen Klinik Transfusionen gegeben wurden. Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit ist stark verkürzt und betrifft somit auch die Fremderythrozyten. Durch Oberflächenmessungen konnte eine deutliche Aktivitätsanreicherung über der Milz festgestellt werden. Es dürfte folglich die erythroklastische Tätigkeit der Milz die bestimmende Rolle in der Krankheit haben.

31. De.Ot.,w.,54 J., Diagnose: Banti-Syndrom; z.B. Milzvenenthrombose, z.B. subchronische Hepatitis mit Hypersplenismus; haemolytisches Syndrom. 1 Monat nach den Erythrokinetic-Untersuchungen Miltexstirpation: Lymphogranulomatose, evtl. auch Lymphosarkom.

A: Seit einigen Jahren zunehmende Müdigkeit und Abgeschlagenheit; Oberbauchschmerzen; leichte Lippencyanose.
Befund: Mundwinkelrhagaden, Leber 1 1/2 Qf, Milz 14 cm unter dem li. RB vergrössert tastbar; keine Oesophagusvarizen.

hD: Hb 75%, Ery 3,8, S-Fe 86%, EBK 430%, Reti 11%,
Thromboc. 200.000, S-Bil. 1,7 mg% (indir. 1,1 mg%),
Leukoz. 3300, Hpt 30 mg%, Coombs-Test negat., Elektrophorese:
Alpha₁- u. Beta-Gl.-Vermehrung bei Albumin-Verminderung,

Gesamteiweiss o.B., Sternalpunktat: Erythropoese verdreifacht und linksverschoben, Granulopoese und Reticulum unauffällig.

E: GV 113, EV 31, PV 82, PEV 0,67, PEA 103, PET 1,75,
EU 100/11, AK 98,1, ER 53,1, EET 45,0, AS 0,0, GEE 2600,
FEE 1,7, GHb 765, HbS 13,2, vita 18, mEL 58.

Hier haben wir ein anschauliches Beispiel für den Wert dieser Methode durch die Blutvolumenbestimmung. Nach Ery-Zahl und Hb-Wert wäre ein geringes EV zu erwarten, aber durch die Chrombestimmung wird das stark erhöhte Volumen sichtbar. Die Erhöhung geht zwar zum grössten Teil auf das Konto der Plasmaerhöhung. Der Plasmaeisenumsatz ist vermehrt und zu einem grossen Teil durch erhöhten EET bedingt, allerdings besteht auch ein starker Rückstrom von nicht verwertetem Eisen. Die vita ist verkürzt, wobei die Milz durch erythroklastische Tätigkeit diese Verkürzung hauptsächlich zu verursachen scheint, was durch Oberflächenmessungen bei einer starken Chromanreicherung über der Milz sichtbar wurde. Aber auch eine gewisse intravasale Haemolyse findet statt, da auch über der Leber eine geringe Anreicherung zu verzeichnen war. Der Haptoglobin-Wert war verringert und bestätigt damit diesen Befund. Die später gestellte Diagnose Lymphogranulomatose bzw. Lymphosarkom widerspricht diesen Befunden nicht. Das Eisen wurde vorrangig vom Knochenmark beansprucht (EU = 100%), allerdings sieht man bei abfallender Eisenkurve über dem Knochenmark ein Ansteigen über der Milz. Es werden also schon in der Milz junge Erythrozyten zerstört. Die erythroklastische Tätigkeit der Milz wurde auch eindeutig durch die Cr-Kurve bewiesen.

Lymphatische Leukämien

32. Pie.Ma.,w.,67 J., Diagnose: Chron. Lymphadenose, haemolytische Anämie.

A: Vor 11 J. Müdigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit, vor 4 J. haemolytische Anämie (Coombs-Test direkt pos.), Leber und Milz vergrössert; Steroid-Therapie. Vor 2 J. Goldpräparat (AM 49). Fragliches Antikörpermangel-Syndrom: Gamma-Globuline 8%. Vor 1 J. mehrfache Infekte der oberen Luftwege, Milz 15 cm unter dem li. RB tastbar vergrössert, Leukoz. 70.000. Jetzt Lymphknoten axillär, inguinal und nuchal tastbar, Haut faltig, blass, strohgelb, Leber 3 Qf vergrössert.

hD: Hb 70%, Ery 3,4, δ 7,8, Leukoz. 103.200, Segm. 2%, Eos. 0,5%, Lymphoz. 97%, Mono. 0,5%, 20% Gumprecht'sche Schollen; Reti 14%, Thromboc. 188.000, Coombs-Test und Kälteagglutinine negativ, S-Bil. 0,6 mg%, BKS 26/45 mm n.W., Sternalpunktat: R/W 5:100, Elektrophorese: 13% Gamma-Globuline, Harnsäure i.S. 2,5 mg%.

3 Jahre nach Erythrokinetic-Untersuchungen: Coma hepaticum; Hb 80%, Ery 4,2, Thromboc. 69.000, Leukoz. 21.700 (Lymphoz. 83%).

Exitus letalis. Hist.: Generalisierte Lymphknotenschwellungen, indurierte ikterische, relativ kleine Hepar.

E: GV 77, EV 20, PV 57, PEV 0,53, PEA 131, PET 2,6,
AK 75,0, ER 50,0, EET 25,0, AS 60,0, GEE 1368,
FEE 1,8, GHb 403, HbS 7,3, vita 17, mEL 55.

Gering reduziertes EV bei vermehrtem Gesamtvolumen. Der Eisenumsatz ist deutlich vergrössert, wobei aber bei verhältnismässig schlechter Utilisation der EET etwa im Bereich der Norm liegt; ausserdem ist ein deutlicher Rückstrom von Eisen aus dem Knochen-

mark und ein Abstrom zu den Speichern zu verzeichnen. Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit ist auf die Hälfte verringert. Die Erythrokinetic-Untersuchungen erbrachten folgendes Ergebnis:

- 1) Der verstärkte Plasmaeisenumsatz wird nur zum kleineren Teil für die Erythropoese genutzt.
- 2) Es besteht eine verkürzte vita, wobei nicht gesagt werden kann, ob sie durch minderwertige Erythrozyten oder exogene Faktoren bedingt ist. Eine Oberflächenmessung konnte nicht durchgeführt werden.

33. Str.El., w., 47 J., Diagnose: Chron. lymphatische Leukämie.

A: Vor 3 J. zunehmende Schwäche und Müdigkeit, Auftreten von Lymphknoten in der li. Achselhöhle und am Nacken, später auch in den Leistenbeugen. Vor 1 J. Hb 30%, Ery 1,6, Leukoz. 61.600, davon 99,5% Lymphoz., Coombs-Test negativ, Elektrophorese: Alpha₁-Gl.-Vermehrung bei Albumin-Vermin-derung, Kreatinin i.S. 1,2 mg%, Harnsäure i.S. 6,1 mg%, Leber 2 1/2 Qf vergrössert, Milz 12 cm unter dem RB tastbar, die Lymphknoten sind sowohl cervical als auch axillär und inguinal deutlich vergrössert.

Therapie: Cytostatische Behandlung mit TEM.

Jetzt: Blasses Aussehen, Gesicht etwas geschwollen, zahlreiche feine Petechien.

hD: Hb 85%, Ery 4,1, $\emptyset$ 7,4, Reti 15%, Thromboc. 5.800, Leukoz. 70.000 (99% Lymphoz.), S-Fe 221 γ %, EBK 306 γ %, S-Bil. 0,5 mg%, osmot. Resistenz 0,5-0,3, Sternalpunktat: Zellzahl verdoppelt, Erythropoeseanteil normal, Granulopoese fast vollständig verdrängt, fast ausschliesslich Lymphoz.

E: GV 77,0, EV 14,3, PV 62,7, PEV 2,4, PEA 29, PET 0,95, EU 40/7, AK 18,5, ER 0,0, EET 42,0, AS 27,5, GEE 1722, FEE 2,4, GHb 506, HbS 12,3, vita 12,5, mEL 40,5.

Das Ery-Volumen ist verringert, deutlicher als es nach dem Hb-

Wert zu erwarten war. Bei verstärktem Plasmaeisenumsatz ist die Utilisation schlecht und der EET liegt unterhalb der Norm. Der EET, bestimmt nach GEE dividiert durch mEL, ergibt einen zu hohen Wert, da zahlreiche Bluttransfusionen gegeben wurden, die sich in der Berechnung aber nicht voll berücksichtigen lassen. Die vita ist deutlich verkürzt.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

- 1) Auch hier besteht ein stärker erhöhter Plasmaeisenumsatz als für die Erythropoese genutzt wird; es darf deshalb angenommen werden, dass Eisen noch an anderen Orten im Körper verwertet wird.
- 2) Es zeigt sich eine deutlich verkürzte vita. Bei Oberflächenmessungen fanden wir über der Leber eine leichte und über der Milz eine ausgeprägte ^{51}Cr -Anreicherung, so dass eine Splenoklasie mit zusätzlicher leichter intravasaler Haemolyse wahrscheinlich ist. Zur Kompensation dieser Haemolyse reicht die Erythropoese nicht aus. Es wird deshalb immer wieder zur Anämie kommen, die weiter eine Therapie mit Bluttransfusionen erfordert.

Myeloische Leukämie

34. Schä.Li.,w.,49 J., Diagnose: Chron. myeloische Leukämie.

A: Seit 1 Jahr öfters Druck auf dem Herzen, besonders bei körperlicher Anstrengung; vor 1 Monat plötzlich Schmerzen im li. Oberbauch, Milz etwa doppelhandbreit vergrößert, druckempfindlich; Leber 1-2 Qf vergrößert.

hD: Hb 65%, Ery 3,0, ϕ 7,2 μ , Reti 15‰, S-Fe 76 $\frac{1}{2}$ %, EBK 311 $\frac{1}{2}$ %, osmot.Resistenz 0,58-0,28, Thromboc. 197.000, Leukoz. 12.700, Stab. 4%, Segm. 79%, Eos. 2%, Baso. 2%, Lymphoz. 12%, Mono.1%, Sternalpunktat: R/W 3,5:100, weisses Myelogramm: Granulopoetisch/Gesamt-Weisse = 96,5/100, granulopoetische Reifungszahl 174,5; Myelobl. 2, Promyelobl. 1,5, Eos. 1, Reticulumzellen 0, Lymphoz. 3, Ku.MR.Zellen 0,5.

E: GV 68, EV 14, PV 54, PEV 0,55, PEA 126, PET 1,24,
EU 65/6, AK 40,0, ER 28,0, EET 12,0, AS 22,0, GEE 1186,
FEE 1,0, GHb 349, HbS 3,5, vita 31, MEL 100.

Das Ery-Volumen ist deutlich verringert bei gleichzeitiger kompensatorischer Erhöhung des Plasmavolumens und somit normalem Gesamtvolumen. Der Plasmaeisenumsatz ist etwa auf das 3-fache erhöht, auch der AK ist verstärkt, es besteht dabei aber ein deutlicher Eisenrückstrom vom Knochenmark, so dass der EET verringert ist. Ausserdem konnte ein verstärkter Abstrom zu den Speichern festgestellt werden. Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit liegt im Bereich der Norm, obwohl bei Oberflächenmessungen eine geringe Anreicherung der ^{51}Cr -Aktivität über Leber und Milz zu verzeichnen war. Die zu geringe Erythropoese dürfte nicht ausreichen, um den laufenden Erythrozytenabbau auszugleichen.

35. He.Ge., m., 52 J., Diagnose: Reticuloblastose; hyperchrome Anämie; Emphysebronchitis.

A: Leistungsschwäche, Mattigkeit seit vielen Jahren, blasses Aussehen. Z.Zt. der Untersuchung: röntgenol. vergrösserte Hiluslymphdrüsen; Bronchoskopie: unauffälliger Befund. Geringe Milzvergrösserung, Leber am RB tastbar.

hD: Hb 55%, Ery 2,5, ϕ 7,9 μ , Reti 35%, osmot. Resistenz 0,85-0,4, S-Fe 162 γ %, Leukoz. 3800, 21% Reticulobl., einige Normoblast. und Erythroblast., 6% Baso., Leberpunktion: Reticuloblastose, Sternalpunktat: normale Zellzusammensetzung, Serumelweissbild: annähernd normal, BKS 68/100 mm n.W., Thromboc. 120.000, Coombs-Test negativ, Magensäure mässig erniedrigt; röntgenol. kein Anhalt für Malignom, i.v. Pyelogramm: verminderte Ausscheidung, Phenolrot-Test 47%, Kreatinin u. Harnstoff i.S. o.B.
Einige Monate nach der Untersuchung: Sternalpunktat: Mark trocken, geringfügig blutvermengte (extern) Markanteile mit

überwiegend reticulären Elementen; exstirpierter Lymphknoten (inguinal): diffuse Vermehrung der Reticulumzellen.

Diagnose 4 J. nach der Untersuchung: Siderophilie, Haemochromatose ?

Therapie: 40 mg Ultracorten A unter Beromycin-Schutz tägl., kleine Bluttransfusionen.

E: GV 77, EV 11, PV 66, PEV 1,22, PEA 57, PET 1,46,
EU 7/7, AK 6,4, ER 0,0, EET 39,0, AS 82,0, GEE 1402,
FEE 2,8, GHb 412, HbS 11,6, vita 11, MEL 35,5.

Wir fanden bei unserer Untersuchung eine Anämie mit einem verminderten Ery-Volumen von 11 ml/kg (Norm 24 ml/kg), Gesamt-Hb 412 g (795 g), Gesamt-Ery-Eisen 1402 mg (2700 mg) bei einer geringen Vermehrung des Gesamtvolumens durch ein erhöhtes Plasmavolumen. Bei einem hohen Eisenangebot, evtl. therapeutisch verursacht durch starke Ferronascin-Gaben und ausgedrückt durch ein Serumeisen von 160 μ g/l, fand sich ein stark vergrößerter PET, jedoch nur eine geringe Utilisation. Die EET (berechnet nach GEE/MEL) liegt etwas über der Norm, dürfte aber geringfügig durch Fremdblut beeinflusst sein. Die Fremdblutgabe konnte in der Berechnung nicht ganz eliminiert werden, da die zugeführte Menge nachträglich nicht mehr genau zu bestimmen war. Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit betrug 36 Tage und war somit deutlich verkürzt. Es liegt nach diesen Ergebnissen anscheinend eine Verwertungsstörung im roten Blutbildungssystem vor. Trotz reichlichem Eisenangebot und auch schneller Abwanderung aus dem Plasma, kommt es zu keiner Utilisation und Ausschüttung in den reifen Erythrozyten. Schon innerhalb des Knochenmarks werden wahrscheinlich die Ery-Vorstufen wieder zerstört und abgebaut, wie Gerritzen u. Gibson et al (28 u.29) in ihren Untersuchungen über hyperchrome Anämien nachwiesen.

Ausserdem muss das Eisen aber noch an anderer Stelle benötigt werden, ersichtlich aus dem stark beschleunigten PET. Die Vermutungsdiagnose einer Reticuloblastose würde diesen Befund unterstreichen.

Die in die Blutbahn ausgeschütteten Erythrozyten zeigen eine verringerte osmotische Resistenz und haben eine auf $\frac{1}{3}$ der Norm verkürzte Lebenszeit. Unter diesen Umständen: eingeschränkte Blutbildung, wahrscheinliche Zerstörung junger Erythrozyten innerhalb des Knochenmarks und verkürzte vita in der Blutbahn, muss es zwangsläufig zur Anämie kommen.

Agranulocytosen

36. Ru.Wi., m., 16 J., Diagnose: Agranulocytose.

A: Seit 3 Mon. schlapp und leistungsunfähig nach einer fieberhaften Angina; Leber 1 Qf vergrößert, Tonsillen hypertrophisch mit kleinen Ulcerationen, in der Elektrophorese eine ausgeprägt akut-entzündliche Eiweisskonstellation mit starker Vermehrung der Alpha₂- und Beta-Globuline. Leukozytenagglutinine konnten nicht nachgewiesen werden; im Sternalpunktat war die Gesamtzahl mit 215.000 stark vermindert, die Erythropoese war normal, jedoch fehlte die Granulopoese vollständig. Es fand sich nicht eine einzige Zelle des granulopoetischen Systems auf 200 Zellen.

hD: Hb 75%, Ery 3,5, S-Fe 57 $\frac{1}{2}$ %, EBK 377 $\frac{1}{2}$ %, Thromboc. 388.000, Reti zwischen 2 u. 17%, Leukoz. 2000, Diff.-Blutbild: keine Granulocyten.

Therapie: Nach Gamma-Globulin-Gaben Entfieberung und (wahrscheinlich zufällig) auch wieder Auftreten von Granulocyten.

E: GV 63, EV 18, PV 45, PEV 0,95, PEA 73, PET 0,44,
AK 25,5, ER 9,5, EET 16,0, AS 3,5, GEE 1996,
FEE 0,8, GHb 587, HbS 4,7, vita 39, mEL 126.

Auffällig ist die normale mittlere Überlebenszeit der Erythrozyten. Es besteht nur eine geringfügige Verminderung des EV bei normalem GV. Gesamt-Hb und Gesamt-Ery-Eisen sind entsprechend verringert, die Hb-Synthese und der EET sind unbedeutend einge-

schränkt, die PET liegt im Bereich der Norm. So kann bei Beurteilung des roten Blutbildungssystems noch nicht von einer Störung durch die Grundkrankheit gesprochen werden.

37. Br.Wi.,m.,53 J., Diagnose: Agranulocytose.

A: Leber 2 Qf vergrößert, Milz leicht anstossend, leichte Lip-pencyanose, ausgeprägte Purpura an beiden Unterschenkeln. Pat. bekam zahlreiche Bluttransfusionen, bereits nach 5 Trans-fusionen kam es zu einem Anstieg der Segmentk. und Thromboc. im peripheren Blut, der auch nach dem Absetzen (nach der 10. Transfusion) anhielt und zu weitgehender Remission führte. Seitdem zeigt sich eine Haemolyse, deren Ursache nicht zu er-gründen war. Trotz Reti-Zahl von 80-90% stiegen Hb und Ery-Zahl nicht über 70% bzw. 3,4 Mill.

hd: Leukoz. 8100, Thromboc. 171.000, S-Fe 85%, EBK 308%, osmot.Resistenz 0,52-0,26, Anisocytose, Sternalpunktat: 140.000 Zellen, gesteigerte Erythropoese bei relativ schwacher Granulopoese.

E: GV 56, EV 12, PV 44, PEV 1,45, PEA 48, PET 0,43,
EU 73/9, AK 24,4, ER 0,0, EET 29,9, AS 9,0, GEE 1650,
FEE 1,8, GHb 485, HbS 8,8, vita 17, mEL 55.

Verringertes GV bei auf die Hälfte reduziertem EV und normalem PV. Das EV ist also stärker verringert, als es nach dem Hb-Wert und Ery-Zahl zu erwarten war. Normaler Eisenumsatz bei etwas ver-ringerter Utilisation und auf die Hälfte verkürzter vita. Auch wir konnten mit dieser verkürzten vita bestätigen, dass die Erythro-zyten vorzeitig, evtl. durch Haemolyse, absterben. Bei Oberflächen-messungen konnte über Leber und Milz keine signifikante Aktivitäts-steigerung nachgewiesen werden.

38. In.Ma.,w.,23 J., Diagnose: Agranulocytose; Thrombocytopenie, Haemolyse ?

A: Seit 20 J. rezidivierend Gelenkrheuma und deshalb Phenacetin-

Präparate eingenommen. Jetzt multiple blaue Flecken an den Extremitäten, Ulcerationen am Zahnfleisch und an der Wangenschleimhaut; Milz 2 Qf, Leber 2 Qf vergrößert, Rumpel-Leede pos., Kneif-Phänomen pos.; Leukoz.- u. Thromboc.-Aggl. gegen Aspirin liessen sich nicht nachweisen, das spricht jedoch nicht gegen das Vorliegen einer phenacetin-allergischen Reaktion.

hD: Hb 95%, Ery 4,9, S-Fe 72 $\frac{1}{2}$ %, Reti 15‰, Leukoz. 2400, Thromboc. 1.800, Sternalpunktat: ganz geringe Erhöhung der weissen Vorstufen.

E: GV 82, EV 28, PV 54, PEV 0,65, PEA 107, PET 1,0, EU 93/7, AK 56,4, ER 7,4, EET 49,0, AS 4,0, GEE 2554, FEE 1,9, GHb 751, HbS 14,4, vita 16, mEL 52.

Die Erythrokinetic-Untersuchungen ergaben ein normales Ery-Volumen (allerdings bekam die Pat. vorher Bluttransfusionen) bei sogar erhöhtem Gesamt-Volumen. Trotzdem ist der Eisenumsatz erhöht bei guter Utilisation und deutlicher Erhöhung des EET. Die Lebenszeit der Erythrozyten ist mit 52 Tagen auf die Hälfte verringert. Bei Oberflächenmessungen zeigte sich über dem Knochenmark ein deutlicher Eisengipfel am 1.Tag mit Abfall bis zum 6.Tag, wie man es bei normal funktionsfähigem Mark findet. Die Veranlassung, die Erythrokinetic-Untersuchungen durchzuführen, war die Fragestellung, ob der Milz ein verstärkter Anteil im Abbau des Blutes zukommt; wir fanden keine signifikante Splenoklasie, sondern den hepato-lienalen Haemolyse-Typ. Deshalb wurde keine Milzexstirpation durchgeführt und eine Behandlung mit hohen Dosen Prednisolon eingeleitet, zunächst mit tägl. 80 mg, später mit einer Erhaltungsdosis von 30 mg. Daraufhin stiegen die ursprünglich auf 1.800 erniedrigten Thrombocyten auf 25.200, die Leukoz. von 2.400 auf 7.500 an.

Thrombocytopenie

39. Al.Ad., m., 59 J., Diagnose: Amegakariocytaire Thrombocytopenie.

A: Ausgeprägte Purpura, starkes Nasenbluten, Leber 2 Qf, Milz 1 Qf vergrößert.

hD: Hb 45%, Ery 2,3, Thromboc. 23.500, osmot.Resistenz 0,68-0,38, S-Fe 154 μ %, EBK 238 μ %, Blutungszeit 10 Min., Retraktionszeit: nach ca. 2 Std. noch nicht eingetreten, Sternalpunktat: kein für M. Werlhoff typischer Befund, sondern mit relativ wenigen Megakariocyten einer amegakariocytären Thrombocytopenie entsprechend; kein Leberschaden; keine toxische bzw. allergische Form der Thrombocytopenie; Aggl. negativ.
14 Tage nach den Erythrokinetics Splenektomie: hist.: ausgeprägte Haemosiderose. Thrombelastogramm praeoperativ 272%, nach der Operation successiver Anstieg auf 1000%, kein Thrombocytenanstieg nach der Operation.

E: GV 60, EV 9, PV 51, PEV 1,75, PEA 40, PET 0,75,
EU 74/10, AK 46,0, ER 31,0, EET 15,0, AS 16,0, GEE 1224,
FEE 1,2, GHb 360, HbS 4,3, vita 26, mEL 84.

Gering reduziertes GV bei starker Verminderung des EV. Die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist normal bei erhöhter Menge. Die Utilisation ist verringert, es besteht ein deutlicher Rückstrom ungenutzten Eisens vom Knochenmark und ein signifikanter Abstrom zu den Speichern. Die Hb-Synthese pro die ist ebenfalls vermindert, die mittlere Überlebenszeit der Erythrozyten nur unbedeutend verkürzt. Dieser fast normale vita-Wert ist evtl. durch Fremdblut bedingt. Über Leber und Milz zeigt sich eine ^{51}Cr -Aktivitätsanreicherung, so dass eine gewisse intravasale Haemolyse wahrscheinlich ist. Zusammen mit einer eingeschränkten Synthese muss diese zu einer Anämie führen. Eine ausserdem zu beobachtende Aktivitätssteigerung von ^{59}Fe über Leber und Milz dürfte durch den AS bedingt sein. Histologisch konnte später auch eine Ablagerung von Eisen in Form von Haemosiderin in der Milz nachgewiesen werden.

Osteomyelosklerose

40. Boe.Ma.,m.,72 J., Diagnose: Osteomyelosklerose.

A: Leber 2 Qf vergrössert, Milz mehr als handbreit unter li.RB tastbar.

hD: Hb 50%, Ery 2,8, ϕ 7,3 μ , S-Fe 137 γ %, EBK 327 γ %, Reti 26%, Leukoz. 9300, Thromboc. 53.400, Sternalpunktat: deutliche Verminderung der Gesamtzellzahl auf 7.500, keine Haemoglobinurie, Diazo negat., Gallenfarbstoffe im Urin o.B., Kreatinin i.S. 1,1 mg%, Elektrophoresis: 7,0 $\%$: 51,0 - 5,0 - 7,0 . 9,0 - 28,0 rel. %.

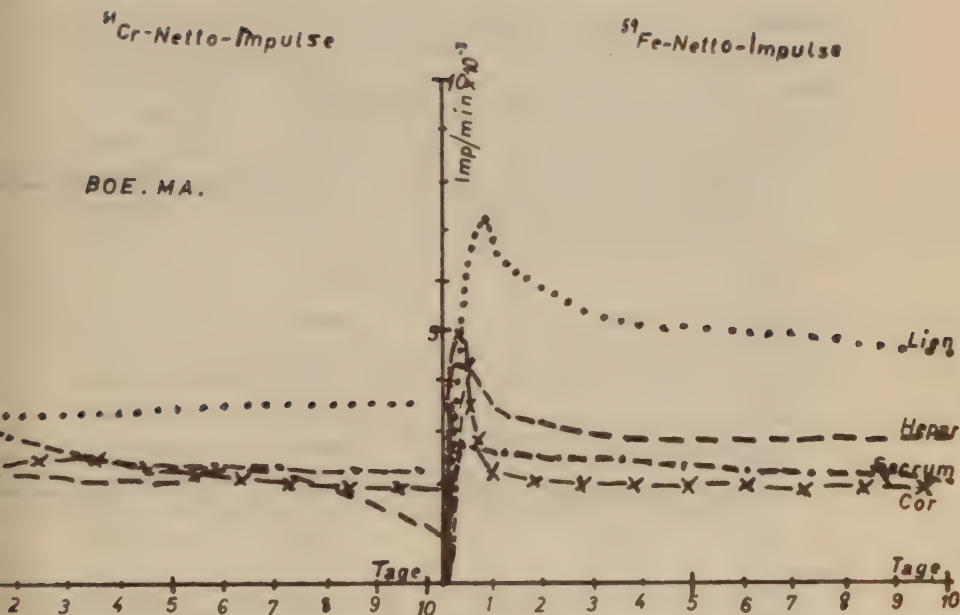
E: GV 101, EV 20, PV 82, PEV 0,4, PEA 173, PET 4,6,

EU 53/11, AK 155,0, ER 133,0, EET 22,0, AS 138,0, GEE 1747,

FE 1,3, GHb 514, HbS 6,6, vita 24, mEL 78.

Bei einem fast normalen EV deutlich vermehrtes GV, bedingt durch ein auf das Doppelte vermehrtes PV. Der Pat. erhielt bei früheren stat. Aufenthalten zahlreiche Bluttransfusionen. Der letzte Aufenthalt liegt allerdings mehr als 1/4 Jahr zurück. Der Plasmaeisenumsatz ist beschleunigt und auf das 10-fache der Norm gesteigert, dabei bestehen etwa 2 gleich grosse Abstromrichtungen zu den Blutbildungsstätten und den Speichern, wobei aber von den ersteren ein sehr starker Rückstrom ungenutzten Eisens zu verzeichnen ist. Der EET und die tägl. Hb-Synthese liegen im Bereich der Norm, die Fraktion des tägl. erneuerten Erythrozyteneisens sogar über der Norm, bedingt durch das verringerte Gesamtvolumen. Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit ist um etwa 20% verkürzt.

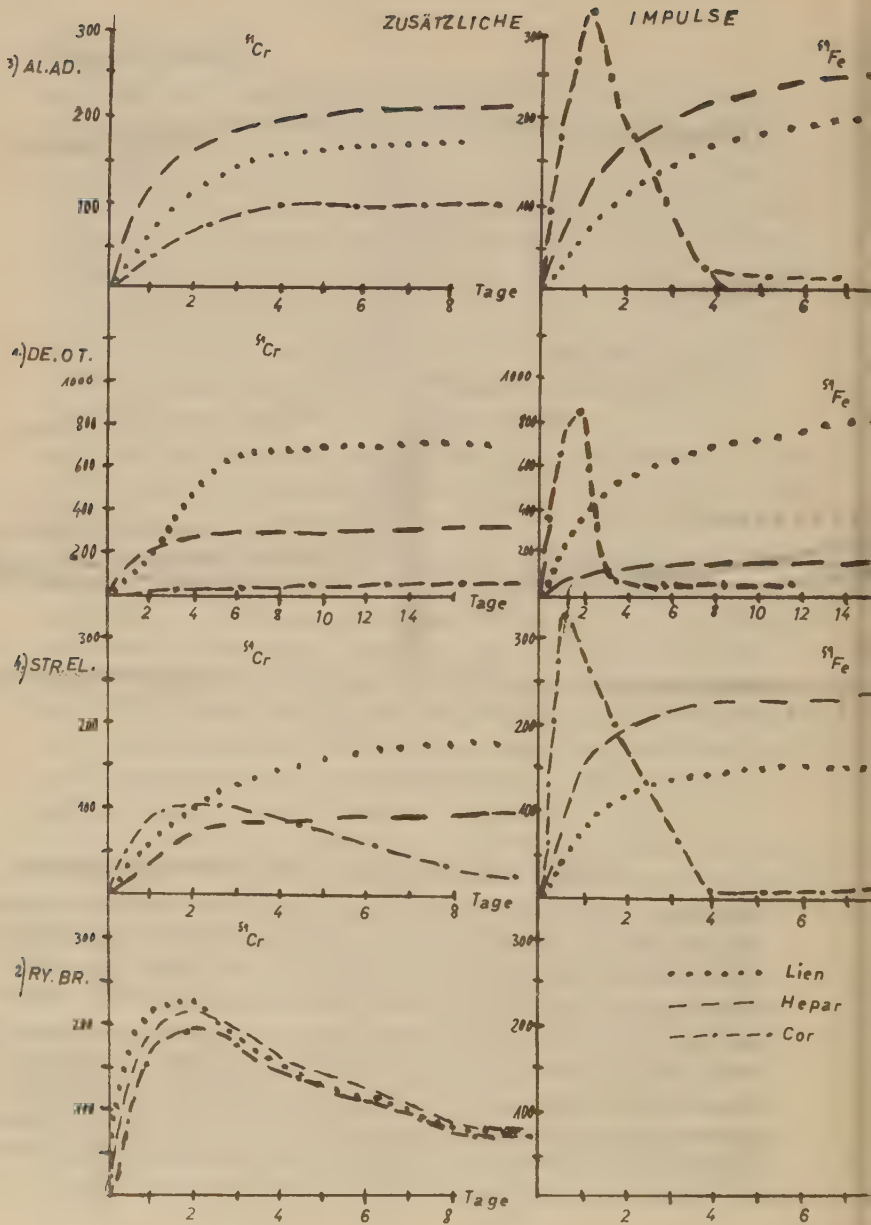
Bei den Oberflächenmessungen lag die ⁵¹Cr-Milzkurve deutlich über der Leber- bzw. Herzkurve. Im vorzeitigen Erythrozytenabbau dürfte die Milz also eine wesentliche Rolle spielen. Andererseits zeigte sich bei der ⁵⁹Fe-Messung eine deutliche Gipfelbildung über der Milz nach dem 1.Tag, wie wir sie sonst über dem Kreuzbein finden, das wiederum bei diesem Pat. den üblichen Eisengipfel vollkommen vermissen liess. Ein kleinerer Gipfel über Herz und Leber zeigte eine frühere Spitze (nach 1/2 Std.) und wieder sofortigen Abfall, so dass er nur kreislaufbedingt war. Es darf auf Grund dieses Befundes angenommen werden, dass es in der Milz zu extramedullärer Blutbildung kommt. Eine Splenektomie wegen der erythroklastischen Tätigkeit würde die Prognose der Krankheit dabei nur verschlechtern.



Oberflächenmessungen bei 4 verschiedenen Erkrankungen

Es folgen als Beispiele für Körperoberflächenmessungen die Zeichnungen der zusätzlichen Impulse von ⁵¹Cr und ⁵⁹Fe über Milz, Leber und Sacrum. Es sind Ergebnisse von den Fällen Nr. 31 (s. Text) I. De. Ot. Banti-Syndrom, haemolyt. Anämie; II. Ry. Br. Nr. 6 haemolyt. Anämie; III. Al. Ad. Nr. 39 amegakariocytaire Thrombocytopenie und IV. Str. El. Nr. 33 chron. lymph. Leukämie.

Bei Pat. I und IV überwiegt die erythroklastische Tätigkeit der Milz, bei II und III ist der intravasale Typ der Haemolyse in Milz und Leber vorherrschend. Deutlich ist bei der ⁵⁹Fe-Kurve der Eisengipfel über dem Sacrum am 1. Tag mit Abfall bis 4.-6. Tag durch Einbau des Eisens in die jungen Erythrozyten und Ausschüttung in die Blutbahn. Milz und Leber zeigten darüber hinaus noch deutliche Eisenspeicherungen.



Diskussion

Mit unseren Untersuchungen haben wir Volumenbestimmungen (Erythrozyten-, Plasma- und Gesamtvolumen) durchgeführt, weiter die Überlebenszeit der roten Blutkörperchen bestimmt und Aufschluss erhalten über den Ort ihrer Zerstörung. Mit dem Radionuklid ^{59}Fe gewannen wir Einblick in die Dynamik des Eisenstoffwechsels durch Bestimmung des Eisenabstroms aus dem Plasma und der Utilisation im Knochenmark, ausserdem durch Oberflächenmessungen auch Auskunft über das Vorhandensein eventueller extramedullärer Erythropoese und den Abbauort der Erythrozyten.

Die Volumenbestimmungen mit ^{51}Cr stimmten gut mit Ergebnissen überein, die nach der Ashby-Methode oder mit Farbstoffen gewonnen wurden. Die Genauigkeit der Methode wurde von Gray und Sterling bewiesen, indem sie in Tierversuchen Volumenbestimmungen vornahmen und danach bestimmte Mengen Blut transfundierten bzw. abnahmen. Bei den folgenden zweiten Bestimmungen stimmten die gemessenen mit den errechneten Werten innerhalb einer Fehlergrenze von $\pm 3\%$ überein.

Bei vita-Bestimmungen wurde neuerdings wieder das Diisopropylfluorophosphat (DF ^{32}P) eingesetzt (Heimpel et al 45). Die Streubreite der normalen vita-Werte liegt bei dieser Methode etwas unter der ^{51}Cr -Methode. Dadurch können auch mässige vita-Verkürzungen erfasst werden, die bei Untersuchungen mit ^{51}Cr evtl. nicht erkannt werden. Eine simultane Blutvolumen-Bestimmung und Messung der Radioaktivität des ^{32}P von der Körperoberfläche sind aber im Gegensatz zu der des ^{51}Cr nicht möglich. Die klinisch wichtige Bestimmung der Organaktivität bleibt der ^{51}Cr -Methode vorbehalten. Bei den Untersuchungen der Eisendynamik wird immer von einem Gleichgewicht zwischen Produktion und Destruktion der Erythrozyten ausgegangen, das bei haematologischen Erkrankungen oft nicht gegeben ist. Trotzdem kann man einen beträchtlichen Einblick in die Natur der verschiedenen Anämien, die Mechanismen dystoper Pro-

duktion der Erythrozyten und erhöhter Destruktion erhalten. Wir konnten 40 Patienten untersuchen, die folgende haematologische Erkrankungen aufwiesen:

- 1) Haemolytische Anämien (11 Pat.), 2) Anämien verschiedener Genese (5 Pat.), 3) Polycythaemien und Polyglobulien (12 Pat.),
- 4) Hepatosplenomegalien, zum Teil unklarer Genese (3 Pat.),
- 5) lymphatische Leukämien (2 Pat.), 6) myeloische Leukämie (1 Pat.),
- 7) Reticuloblastose (1 Pat.), 8) Agranulocytosen (3 Pat.),
- 9) Thrombocytopenie (1 Pat.), 10) Osteomyelosklerose (1 Pat.).

Es zeigte sich bei den Volumenbestimmungen in allen Fällen, ausgenommen die Polycythaemien und Polyglobulien, ein verringertes Erythrozytenvolumen. Kompensatorisch war in den meisten Fällen, mit Ausnahme bei einigen Anämien und den Agranulocytosen, das Plasmavolumen erhöht, wobei bei den Polycythaemia vera-Erkrankungen eine deutlichere PV-Vermehrung als bei den Polyglobulien gefunden wurde, so dass die PV-Bestimmung als weiteres differentialdiagnostisches Zeichen zwischen Polycythaemia vera und Polyglobulie zu werten ist.

Die mittlere Erythrozyten-Überlebenszeit war bei einigen Anämien, einer Agranulocytose, der Thrombocytopenie und der myeloischen Leukämie nicht vermindert; wir konnten somit den von anderen Autoren (Huff, Pollycove) gefundenen haemolytischen Mechanismus bei Leukämien nicht bestätigen. Bei den haemolytischen Anämien, lymphatischen Leukämien, Polyglobulien und der Polycythaemia vera fanden wir deutlich verkürzte vita-Werte. Die Polycythaemia vera scheint also der zweiten Phase einer Polycythaemie anzugehören, wie sie von Huff et al benannt wird, in der es zu einer verkürzten vita bei noch stärker angefachter Erythropoese kommt. Bei den haemolytischen Anämien fanden wir bei stark verkürzten vita-Werten zum Teil auch ein deutlich erniedrigtes Erythrozytenvolumen (z.B. Fall 1,8,9), andererseits aber bei ebenso ausgeprägter Verkürzung der Erythrozyten-Überlebenszeit ein etwa normales Erythrozyten-

volumen (Fall 4,6,11), so dass in diesen Fällen eine ausreichende Kompensation angenommen werden darf. Die Anämie prägt sich noch nicht im Blutbild oder in den Volumenbestimmungen aus. Das Ausmaß der Haemolyse kann in diesen Fällen nur an den verkürzten vita-Werten abgelesen werden.

Bei einigen Anämien (Fall 13,14 u.16) konnten bei der Erythrozytenlebenszeit-Bestimmung normale bzw. gering subnormale Werte gefunden werden. Diese Fälle zeigten eine erniedrigte Haemoglobin-Synthese pro Tag und das Plasmavolumen war nicht kompensatorisch erhöht, so dass eine Verminderung des Gesamtvolumens resultierte. Der Abstrom des Eisens zu den Speichern war erhöht. Bei den 2 Anämien mit verkürzter vita lag die Haemoglobin-Synthese im Bereich der Norm, das Plasmavolumen war erhöht, so dass ein normales Gesamtvolumen vorhanden war. In den zuerst erwähnten Fällen zeigte sich beim Fehlen einer Haemolyse auch keine Tendenz zur Kompensation durch erhöhte Erythropoese bzw. Plasmavolumen-Ver-mehrung. Die Anämie schien bei diesen Fällen durch eine verminderte Erythrozytenbildung verursacht zu sein, während bei den 2 weiteren Anämien die Haemolyse im Vordergrund stand.

Bei den Körperoberflächenmessungen (^{51}Cr) war vorwiegend die Frage zu klären, ob bei einer Haemolyse die Milz eine ursächliche Rolle spielt, so dass durch eine Splenektomie eine Besserung zu erzielen ist. Bei unseren Patienten konnte diese Frage vorwiegend verneint werden. Ausserdem ergab die gleichzeitige Messung der Eisenaktivität (^{59}Fe) Hinweise auf evtl. vorhandene extramedulläre Blutbildungszentren, deren Nichtbeachtung bei Splenektomie für den Patienten verhängnisvolle Folgen haben kann. In Fall 40 wurden extramedulläre Zentren bei gleichzeitiger haemolytischer Tätigkeit der Milz festgestellt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In dieser Arbeit wurden bei 40 Patienten mit den verschiedensten haematologischen Erkrankungen Untersuchungen mit den Radionukliden ^{51}Cr und ^{59}Fe durchgeführt. Im einzelnen handelt es sich um folgende Erkrankungen:

1) Haemolytische Anämien	11 Fälle
2) Anämien verschiedenster Genese	5 "
3) Polycythaemien und Polyglobulien	12 "
4) Hepatosplenomegalien, zum Teil unklarer Genese	3 "
5) Lymphatische Leukämien	2 "
6) Myeloische Leukämie	1 "
7) Reticuloblastose	1 "
8) Agranulocytosen	3 "
9) Thrombocytopenie	1 "
10) Osteomyelosklerose	1 "

Mit ^{51}Cr konnte das Globin in den Erythrozyten markiert werden und somit der Lebensweg der roten Blutkörperchen verfolgt werden. Durch Bestimmung der Lebenszeit der Erythrozyten wurde oft eine der Ursachen für die klinisch festgestellte Anämie gefunden. Weiter konnte durch Körperoberflächenmessungen Aufschluss über den Ort der vorzeitigen Zerstörung der Erythrozyten gegeben werden. Besonders bei den Patienten mit haemolytischer Anämie konnte so in einigen Fällen die Milz als Ursache des verstärkten Unterganges gefunden werden. In diesen Fällen wurde später mit Erfolg splenektomiert.

Durch die Markierung mit radioaktivem Eisen, das im Plasma ans Transferrin gebunden wird, konnte sowohl die Geschwindigkeit des Eisenabstroms aus dem Plasma als auch dessen maximale Utilisation zur Haemoglobin-Synthese und das folgende Wiedererscheinen in der Blutbahn bestimmt werden.

Die Beobachtungen müssen sich aber über einige Wochen erstrecken und durch laufende Hb-Bestimmungen ergänzt werden, damit man nicht einer Täuschung durch die täglichen Schwankungen der Umsatzraten erliegt, sondern einen Mittelwert erhält. Dann kann durch die Untersuchungen ein beträchtlicher Einblick in die Natur der verschiedenen Arten der Anämien, die Mechanismen dystoper Produktion und erhöhter Destruktion der Erythrozyten erlangt werden. Die Kombination der ^{59}Fe -Methode mit der direkten Ermittlung der Lebenszeit der Erythrozyten durch ^{51}Cr -Markierung erbringt besonders wertvolle Resultate.

Aus unseren Untersuchungen gehen die folgenden wichtigen Indikationen für die erythrokinetische Untersuchung in der haematologischen Differentialdiagnose hervor:

- 1) Bestimmung des Blutvolumens in der Differentialdiagnose der Polycythaemia vera, sekundären Polyglobulie und Pseudopolyglobulie durch Eindickung.
- 2) Bestimmung der Erythrozytenlebenszeit in der Diagnose der haemolytischen Anämien, insbesondere um bei kompensierten Fällen das wahre Ausmaß der Haemolyse zu analysieren.
- 3) Bestimmung des Abbauortes zur Feststellung einer splenogenen Haemolyse als Voraussetzung für eine Splenektomie.
- 4) Bestimmung eines dystopen Blutbildungsherdess zur Abwendung verhängnisvoller Splenektomien bei Osteomyelosklerosen mit lienaler extramedullärer Blutbildung.

Tabelle I

Nr., Name	Normwerte	1. Ju.Wi.	2. Sch.He.	3. Dei.Em.	4. Gei.Fr.
Diagnose		makropl.häm. Anämie	häm.Anämie	häm.Anämie	häm.Anämie
Alter, Geschl.		75 J.,m.	40 J.,w.	58 J.,w.	48 J.,m.
Gewicht		83 kg	86,6 kg	72,8 kg	65,7 kg
Hb) Ery) Reti)	F.I. 100%) 5 Mill.) 10%)	31%) 1,6) 47%)	75%) 3,6) 17%)	85%) 4,2) 35%)	105%) 5,2) 56%)
Leukoz.	6.000	6.200	6.000	4.700	15.500
Thromboc.	150-300.000	128.000	150.000	180.000	139.000
S-Fe	80-120 %	139 %	95 %	52 %	54 %
EBK	250-350 %	376 %	263 %	218 %	248 %
Bil. dir. bis indir.	1 mg%	7 mg%	1,2 mg%	0,8 mg%	5,6 mg%
osm.Res.	0,44-0,34	0,58-0,34	0,54-0,40	0,80-0,42	0,52-0,34
Leber) Pal- Milz) pat.		Ø	Ø	+	++(+)
		Ø	++(+)	(+)	++(+)
GV	64 ml/kg	52,6 ml/kg	97,4 ml/kg	58,6 ml/kg	97,6 ml/kg
EV	24 ml/kg	5,7 ml/kg	22,4 ml/kg	16,6 ml/kg	31,1 ml/kg
PV	40 ml/kg	46,9 ml/kg	75,0 ml/kg	42,0 ml/kg	66,5 ml/kg
PEV	1,2-1,8 Std.	0,65 Std.	0,28 Std.	0,42 Std.	0,25 Std.
PEA	46%	107%	248%	165%	277%
PET	0,4-0,5 mg/kg/die	1,66	4,23	0,43	2,4
AK	28-35 mg/die	77,2	366,5	4,4	157,0
ER	0,7-7,0 mg/die	31,2	304,5	0,0	0,0
EET	ca. 28 mg/die	46,0	62,0	22,0	184,0
AS	0,0-7,0 mg/die	61,0	0,0	27,0	0,0
GEE	2700 mg	736	3212	1743	3315
FEE	0,85-1,0%	6,3	1,9	1,3	5,6
GHb	795 g	218	945	256	975
HbS/die	6,8 g/die	13,6	18,2	6,6	54,2
vita	28-34 Tage	5	16	12	5,5
mEL	90-110 Tage	16	52	39	18
Leber) bei Milz) 51Cr-Oberfl. Mess.		nicht gem.	nicht gem.	Ø	+
				Ø	Ø
Bemerkungen		Leberpunktat: Ausgedehnte periph.Hämosid. d. Leber			AK zu EET innerhalb der Fehler- breite

Tabelle II

Nr., Name	Normwerte	5. He. Hei.	6. Ry. Br.	7. Ho. An.	8. Hi. Ho.
Diagnose		häm. Anämie	häm. Anämie	häm. Anämie	häm. Anämie
Alter		61 J., m.	48 J., m.	60 J., w.	36 J., m.
Geschl.					
Gewicht		74 kg	92 kg	57,4 kg	74,3 kg
Hb } F.I.	100% } 1	95% } 1	61% } 1	65% } 0,86	70% } 1
Ery }	5 Mill. }	4,6 }	2,9 }	3,8 }	3,6 }
Reti }	10% }	32% }	195% }	30% }	8% }
Leukoz.	6.000	10.200	9.000	3.000	8.000
Thromboc.	150-300.000	212.000	195.000	150.000	172.000
S-Fe	80-120 %	140 %	104 %	81 %	162 %
EBK	250-350 %	374 %	350 %	246 %	251 %
Bil. dir.	bis 1 mg%	0,6 mg%	0,8 mg%	0,2 mg%	3,6 mg%
indir.		1,4 mg%	2,2 mg%	2,4 mg%	10,0 mg%
osm. Res.	0,44-0,34	0,58-0,34	0,56-0,34	0,50-0,32	0,42-0,30
Leber) Pal-		+(+)	ø	+++	ø
Milz) pat.		ø	ø	++	ø
GV	64 ml/kg	54,6 ml/kg	92,0 ml/kg	84,4 ml/kg	62,2 ml/kg (47,5)
EV	24 ml/kg	16,4 ml/kg	22,0 ml/kg	20,7 ml/kg	4,0 ml/kg (9,5)
PV	40 ml/kg	38,2 ml/kg	70,0 ml/kg	63,7 ml/kg	58,2 ml/kg (38,0)
PEV	1,2-1,8 Std.	0,8 Std.	0,75 Std.	0,4 Std.	0,6 Std.
PEA	46%	87%	92%	173%	116%
PET	0,4-0,5 mg/kg/die	1,1	1,6	2,14	1,71
AK	28-35 mg/die	58,4	146,0	77,5	71,0
ER	0,7-7,0 mg/die	22,4	0,0	49,5	29,0
EET	ca. 28 mg/die	36,0	157,0	28,0	42,0
AS	0,0-7,0 mg/die	23,8	3,0	45,5	56,0
GEE	2700 mg	2088	2808	1635	1345
PEE	0,85-1,0%	1,7	5,6	1,7	3,1
Ghb	795 g	614	829	480	395
HbS/die	6,8 g/die	10,6	46,1	8,3	12,3
vita	28-34 Tage	18	5,5	18	10
mEL	90-110 Tage	58	18	58	32
Leber) bei ⁵¹ Cr-		nicht gem.	++	ø	ø
Milz) Oberfl. Mess.		nicht gem.	++	ø	ø
Bemerkungen:			AK zu EET innerhalb der Fehlerbreite		häm. Schub 2 Volumen- best.

Tabelle III

Nr., Name	Normwerte	9. Reu. Ka.	10. Le. Ha.	11. He. He.	12. Am. Jo.
Diagnose		häm. Anämie	häm. Anämie	häm. Anämie	Anämie
Alter		53 J., m.	41 J., m.	46 J., m.	62 J., m.
Geschl.					
Gewicht		73, 9 kg	78,5 kg	61,0 kg	53,5 kg
Hb } F.I.	100%	45%	88%	90%	50%
Ery }	5 Mill.	2,2	4,5	5,1	2,9
Reti	10%	12%	8%	44%	3%
Leukozyt.	6.000	3.100	4.600	8.100	4.500
Thrombocy.	150-300.000	151.000	200.000	243.000	150.000
S-Fe	80-120 %	60 %	151 %	120 %	14 %
EBK	250-350 %	240 %	280 %	265 %	303 %
Bil. dir.	bis 1 mg%	2,0 mg%	0,2 mg%	1,2 mg%	
indir.		2,6 mg%	3,0 mg%	12,4 mg%	0,9 mg%
osm. Res.	0,44-0,34	0,44-0,32	0,52-0,28	0,75-0,38	0,46-0,36
Leber } Pal-		(+)	+++ (+)	ø	ø
Milz } pat.		++	ø	++	ø
GV	64 ml/kg	34,2 ml/kg	61,1 ml/kg	74,2 ml/kg	64,4 ml/kg
EV	24 ml/kg	5,3 ml/kg	21,1 ml/kg	18,9 ml/kg	12,7 ml/kg
PV	40 ml/kg	28,9 ml/kg	40,0 ml/kg	55,3 ml/kg	51,7 ml/kg
PEV	1,2-1,8 Std.	0,3 Std.	0,7 Std.	0,3 Std.	0,4 Std.
PEA	46%	231%	99%	231%	173%
PET	0,4-0,5 mg/kg die	0,96	1,4	3,67	0,03
AK	28-35 mg/die	6,4	112,6	121,0	10,6
ER	0,7-7,0 mg/die	0,0	69,6	29,0	0,0
EET	ca. 28 mg/die	38,0	49,0	92,0	19,0
AS	0,0-7,0 mg/die	64,6	0,0	103,0	5,5
GEE	2700 mg	550	2089	2215	937
FEE	0,85-1,0%	6,9	2,0	4,2	2,1
GHb	795 g	162	614	652	276
HbS/die	6,8 g/die	11,2	12,6	27,2	5,7
vita	28-34 Tage	4,5	15	7,5	15
mEL	90-110 Tage	14,5	48,5	24	48,5
Leber } bei ⁵¹ Cr-		ø	ø	ø	nicht gem.
Milz } Oberfl. Mess.		ø	ø	++++	
Bemerkungen		Diff. zw. AK u. EET s. Text			Diff. zw. AK u. EET s. Text

Zu Nr. 12-16: Grundkrankheiten bei den Anämien
s. Text

Tabelle IV

Nr., Name	Normwerte	13. Bo. Hei.	14. Pr. Hei.	15. Ei. Ka.	16. Er. Ha.
Diagnose		Anämie	Anämie	Anämie	Anämie
Alter		31 J., m.	29 J., m.	56 J., m.	54 J., m.
Geschl.					
Gewicht		93,0 kg	76,9 kg	84,8 kg	70,5 kg
Hb } F.I.	100%)	35%)	80%)	55%)	85%)
Ery } 5 Mill.)		2,0)	3,5)	2,9)	4,6)
Reti } 10%)		19%)	16%)	54%)	12%)
Leukoz.	6.000	5.400	26.000	5.400	9.100
Thromboc.	150-300.000	12.400	180.000	51.000	176.000
S-Fe	80-120 %	184 %	86 %	21 %	60 %
EBK	250-350 %	228 %	296 %	258 %	270 %
Bil. dir. bis 1 mg%		1,4 mg%	0,2 mg%	0,7 mg%	1,2 mg%
indir.			0,6 mg%	0,6 mg%	
osm. Res.	0,44-0,34	0,50-0,26	0,54-0,38	0,44-0,30	0,44-0,32
Leber) Pal-		Ø	+(+)	Ø	Ø
Milz) pat.		Ø	Ø	Ø	Ø
GV	64 ml/kg	45,0 ml/kg	52,0 ml/kg	63,0 ml/kg (82,0)	46,0 ml/kg
EV	24 ml/kg	9,8 ml/kg	13,0 ml/kg	8,6 ml/kg (22,2)	12,0 ml/kg
PV	40 ml/kg	35,2 ml/kg	39,0 ml/kg	54,4 ml/kg (59,8)	34,0 ml/kg
PEV	1,2-1,8 Std.	2,25 Std.	1,0 Std.	0,5 Std.	0,45 Std.
PEA	46%	31%	69%	139%	154%
PET	0,4-0,5 mg/kg/die	0,48	0,57	0,37	0,76
AK	28-35 mg/die	5,4	27,0	27,1	35,3
ER	0,7-7,0 mg/die	0,0	15,8	4,7	17,6
EET	ca. 28 mg/die	15,6	11,2	22,4	17,7
AS	0,0-7,0 mg/die	39,1	17,0	5,1	18,3
GEE	2700 mg	1570	1783	1598	1323
FEE	0,85-1,0%	0,99	0,21	1,4	1,3
GHb	795 g	460	361	470	438
HbS/die	6,8/die	4,6	3,3	6,6	5,2
vita	28-34 Tage	31	34	22	26
mEL	90-110 Tage	100	110	71	84
Leber) bei 51 Cr-		Ø	+	nicht gem.	nicht gem.
Milz) Oberfl. Mess.		Ø	Ø		

Bemerkungen

Diff. zw.
AK u. EET
s. Text

2 Volumen-
best.

Zu Nr. 12-16: Grundkrankheiten bei den Anämien
s. Text

Tabelle V

Nr., Name	Normwerte	17. Wi.Pa.	18. Bo., Pa.	19. Ha.Ku.
Diagnose		Polycythämia vera	sek. Poly- cythämie	sek. Poly- cythämie
Alter		60 J., w.	41 J., m.	47 J., m.
Geschlecht				
Gewicht		76,3 kg	66,0 kg	121,0 kg
Hb) Ery) Reti)	F.I. 100% 5 Mill.) 10%	139% 7,0 9%	127% 5,4 18%	107% 6,0 9%
Leukoz.	6.000	9.000	8.500	6.900
Thromboc.	150-300.000	198.000	164.000	175.000
S-Fe	80-120 %	52 %	168 %	79 %
EBK	250-350 %	317 %	404 %	242 %
Bil.	bis 1 mg%	0,7 mg%	0,6 mg%	0,6 mg%
osm. Res.	0,44-0,34	0,52-0,26	0,54-0,26	0,50-0,28
Leber) Milz)	Pal- pat.	+(+) ++++	Ø Ø	Ø Ø
GV	64 ml/kg	98,7 ml/kg	80,6 ml/kg	67,3 ml/kg
EV	24 ml/kg	41,8 ml/kg	34,0 ml/kg	24,5 ml/kg
PV	40 ml/kg	56,9 ml/kg	46,6 ml/kg	42,8 ml/kg
PEV	1,2-1,8 Std.	0,425 Std.	0,67 Std.	0,62 Std.
PEA	46%	163%	103%	113%
PET	0,4-0,5 mg/kg/die	1,16	1,9	0,9
AK	28-35 mg/die	84,0	128,4	44,2
ER	0,7-7,0 mg/die	0,0	68,6	0,0
EET	ca. 28 mg/die	92,0	59,8	86,0
AS	0,0-7,0 mg/die	4,3	0,0	66,2
GEE	2700 mg	5694	3670	4738
FEE	0,85-1,0%	1,6	1,6	1,8
GHB	795 g	1672	1080	1392
HbS/die	6,8 g/die	27,2	17,6	25,3
vita	28-34 Tage	19	19	17
mEL	90-110 Tage	61,5	61,5	55
Leber) bei ⁵¹ Cr- Milz) Oberfl. Mess.		Ø ++	nicht gem.	nicht gem.
Bemerkungen		Diff. zw. AK u. EET in d. Fehler- breite	Diff. zw. AK u. EET s. Text	

Tabelle VI

Nr.,Name	Normwerte	20. Mu.Ad.	21. Bo.Fr.	22. Sch.Ka.	23. Ja.El.
Diagnose		sek.Poly- cythämie	Polycythämia vera	Polycythämia vera	Polycythämia vera
Gewicht		64,0 kg	87,5 kg	57,2 kg	56,0 kg
Hb) Ery) F.I. Reti	100%) 5 Mill.) 10‰	130%) 6,1) 1,06 1‰	113%) 5,0) 8‰	110%) 4,5) 1,2 9‰	159%) 6,0) 1,3 3‰
Leukoz.	6.000	9.000	8.800	6.800	8.500
Thromboc.	150-300.000	150.000	173.000	100.000	180.000
S-Fe	80-120 %	80 %	75 %	60 %	58 %
EBK	250-350 %	190 %	180 %	210 %	358 %
Bil.	bis 1 mg%	0,7 mg%	0,8 mg%	1,0 mg%	1,0 mg%
Leber) Pal- Milz) pat.		Ø	++	Ø	Ø
GV	64 ml/kg	81,0 ml/kg	67,0 ml/kg	102,0 ml/kg	120,0 ml/kg
EV	24 ml/kg	42,0 ml/kg	23,0 ml/kg	38,0 ml/kg	60,0 ml/kg
PV	40 ml/kg	39,0 ml/kg	44,0 ml/kg	64,0 ml/kg	60,0 ml/kg
Nr.,Name	24. Mu.Hei.	25. Rie.Ma.	26. So.An.	27. Sch.Ni.	28. Rie.Jo.
Diagnose	Polycythämia vera	Polycythämia vera nach Therapie	Polyglobulie	Polycythämia vera	Polyglobulie
Gewicht	61,1 kg	58,8 kg	67,4 kg	64,0 kg	73,7 kg
Hb) Ery) F.I. Reti	117%) 5,4) 1,08 34‰ (Schub!)	95%) 3,8) 1,25 14‰	118%) 6,0) 21‰	136%) 6,8) 34‰ (Schub!)	105%) 5,2) 6‰
Leukoz.	5.400	7.200	9.600	20.400	11.200
Thromboc.	104.000	379.000	220.000	233.000	131.000
S-Fe	100 %	103 %	100 %	95 %	98 %
EBK	280 %	305 %	280 %	220 %	139 %
Bil.	1,4 mg%	0,8 mg%	1,0 mg%	1,2 mg%	0,6 mg%
Leber) Pal- Milz) pat.	+(+) ++++	Ø	Ø	(+) ++(+)	Ø (+)
GV	108,5 ml/kg	69,5 ml/kg	61,4 ml/kg	93,0 ml/kg	55,6 ml/kg
EV	39,5 ml/kg	17,1 ml/kg	31,8 ml/kg	37,7 ml/kg	18,9 ml/kg
PV	69,0 ml/kg	52,4 ml/kg	29,6 ml/kg	55,3 ml/kg	36,7 ml/kg

Bemerkungen Nr.24-28 Normwerte s. oben

Tabelle VII

Nr., Name	Normwerte	29. Ehl.An.	30. Wa.Hi.	31. De.Ot.	32 Pie.Ma.
Diagnose		Hepatosple- nomegalie	Hepatosple- nomegalie	Hepatosple- nomegalie	lymphat. Leukämie
Alter		38 J.,w.	53 J.,w.	54 J.,w.	67 J.,w.
Geschl.					
Gewicht		64,0 kg	70,4 kg	56,2 kg	50,5 kg
Hb } F.I.	100% } 1	65% } 1	57% } 1,1	75% } 1	70% } 1
Ery }	5 Mill. }	3,1 }	2,6 }	3,8 }	3,4 }
Reti	10%	16%	37%	11%	14%
Leukoz.	6.000	5.000	1.600	3.300	103.200
Thromboc.	150-300.000	180.000	120.000	199.000	188.000
S-Fe	80-120 %	45 %	43 %	86 %	151 %
EBK	250-350 %	340 %	176 %	430 %	270 %
Bil. dir. bis 1 mg%		2,8 mg%	0,8 mg%	0,6 mg%	0,6 mg%
indir.		0,7 mg%		1,1 mg%	
osm.Res.	0,44-0,34	0,46-0,32	0,44-0,34	0,46-0,34	0,48-0,32
Leber)Pal-		++	+	+(+)	+++
Milz)pat.		+++(+)	++	++++++	++++++
GV	64 ml/kg	72,0 ml/kg	52,8 ml/kg	113,4 ml/kg	77,0 ml/kg
EV	24 ml/kg	22,6 ml/kg	10,6 ml/kg	31,5 ml/kg	20,0 ml/kg
PV	40 ml/kg	49,4 ml/kg	42,2 ml/kg	81,9 ml/kg	57,0 ml/kg
PEV	1,2-1,8 Std.	0,62 Std.	0,9 Std.	0,67 Std.	0,53 Std.
PEA	46%	112%	77%	103%	131%
PET	0,4-0,5 mg/kg/die	0,49	0,34	1,75	2,6
AK	28-35 mg/die	31,4	11,6	98,1	75,0
ER	0,7-7,0 mg/die	0,0	0,0	53,1	50,0
EET	ca. 28 mg/die	34,0	61,0	45,0	25,0
AS	0,0-7,0 mg/die	0,0	12,0	0,0	60,0
GEE	2700 mg	1887	1152	2600	1368
FEE	0,85-1,0%	1,8	5,3	1,7	1,8
GHb	795 g	555	338	765	403
HbS/die	6,8 g/die	10,1	17,8	13,2	7,3
vita	28-34 Tage	17	6	18	17
mEL	90-110 Tage	55	19	58	55
Leber)bei ⁵¹ Cr-		Ø	Ø	+(+)	nicht gem.
Milz)Oberfl.Mess.		Ø	+++	++++	
Bemerkungen		Diff.zw. AK u.EET in d.Fehler- breite	Diff.zw. AK u.EET s.Text		103.200 (97% Lymph.)

Tabelle VIII

Nr., Name	Normwerte	33. St.El.	34. Sch.Li.	35. He.Ge.	36. Ru.Wi.
Diagnose		lymphat. Leukämie	myeloische Leukämie	Reticulo- blastose	Agranulo- cytose
Alter		47 J., w.	49 J., w.	52 J., m.	16 J., m.
Geschlecht					
Gewicht		48,4 kg	49,6 kg	60,6 kg	65,0 kg
Hb) F.I.	100%)	85%)	65%)	55%)	75%)
Ery)	5 Mill.)	4,1)	3,0)	2,1)	3,5)
Reti	10%	15%	15%	35%	2%
Leukoz.	6.000	70.000	12.700	3.800	2.000
Thromboc.	150-300.000	5.800	197.000	120.000	388.000
S-Fe	80-120 %	221 %	76 %	162 %	165 %
EBK	250-350 %	306 %	311 %	240 %	377 %
Bil. dir. bis 1 mg%		0,5 mg%	1,4 mg%	0,6 mg%	0,8 mg%
indir.				0,4 mg%	
os. Res.	0,44-0,34	0,50-0,32	0,58-0,28	0,58-0,32	0,46-0,34
Leber) Pal-		+++	+(+)	(+)	+
Milz) pat.		+++++	+++++	++	Ø
GV	64 ml/kg	77,0	68,0	77,0	63,0
EV	24 ml/kg	14,3	14,0	11,0	18,0
PV	40 ml/kg	62,7	54,0	66,0	45,0
PEV	1,2-1,8 Std.	2,4 Std.	0,55 Std.	1,22 Std.	0,95
PEA	46%	29%	126%	57%	73%
PET	0,4-0,5 mg/kg/die	0,95	1,24	1,46	0,44
AK	28-35 mg/die	18,5	40,0	6,4	25,5
ER	0,7-7,0 mg/die	0,0	28,0	0,0	9,5
EET	ca. 28 mg/die	42,0	12,0	39,0	16,0
AS	0,0-7,0 mg/die	27,5	22,0	82,0	3,5
GEE	2700 mg	1722	1186	1402	1996
FEE	0,85-1,0%	2,4	1,0	2,8	0,8
GHb	795 g	506	349	412	587
HbS/die	6,8 g/die	12,3	3,5	11,6	4,7
vita	28-34 Tage	12,5	31	11	39
mEL	90-110 Tage	40,5	100	35,5	126
Leber) bei ⁵¹ Cr-		++	+(+)	nicht gem.	Ø
Milz) Oberfl. Mess.		++	+(+)		(+)
Bemerkungen		70.000 (99,7% Lympho.) Bluttrans- fusionen ! Diff. zw. AK u. EET s. Text		Diff. zw. AK u. EET s. Text	vita durch Fremdblut bedingt

Tabelle IX

Nr., Name	Normwerte	37. Br.Wi.	38. In.Ma.	39. Al.Ad.	40. Boe.Ma.
Diagnose		Agranulo- cytose	Agranulo- cytose	Thrombo- cytopenie	Osteomyelo- sklerose
Alter		53 J.,m.	23 J.,w.	59 J.,m.	72 J.,m.
Geschl.					
Gewicht		76,8 kg	60,0 kg	83,0 kg	63,5 kg
Hb } F.I.	100% } 1	70% } 1,16	95% } 1	45% } 1	50% } 0,9
Ery }	5 Mill. }	3,0 }	4,9 }	2,3 }	2,8 }
Reti	10%	85%	25%	50%	26%
Leukoz.	6.000	8.100	2.400	6.500	9.300
Thromboo.	150-300.000	171.000	1.800	23.500	53.400
S-Fe	80-120 ↑ %	85 ↑ %	72 ↑ %	154 ↑ %	137 ↑ %
EBK	250-350 ↓ %	308 ↓ %	250 ↓ %	238 ↓ %	327 ↓ %
Bil.dir. bis 1 mg%		0,0 mg%	0,8 mg%	0,7 mg%	0,7 mg%
indir.		0,4 mg%			0,4 mg%
o.s.m. Res.	0,44-0,34	0,52-0,26	0,52-0,34	0,68-0,38	0,46-0,34
Leber) Pal-		++	++	++	++
Milz) pat.		(+)	++	+	+++++
GV	64 ml/kg	56,4 ml/kg	82,0 ml/kg	60,0 ml/kg	101,0 ml/kg
EV	24 ml/kg	11,8 ml/kg	28,0 ml/kg	9,0 ml/kg	20,0 ml/kg
PV	40 ml/kg	44,6 ml/kg	54,0 ml/kg	51,0 ml/kg	81,0 ml/kg
PEV	1,2-1,8 Std.	1,45 Std.	0,65 Std.	1,75 Std.	0,4 Std.
PEA	46%	48%	107%	40%	173%
PET	0,4-0,5 mg/kg/die	0,43	1,0	0,75	4,6
AK	28-35 mg/die	24,4	56,4	46,0	155,0
ER	0,7-7,0 mg/die	0,0	7,4	31,0	133,0
EET	ca. 28 mg/die	29,9	49,0	15,0	22,0
AS	0,0-7,0 mg/die	9,0	4,0	16,0	138,0
GEH	2700 mg	1650	2554	1224	1747
FEH	0,85-1,0%	1,8	1,9	1,2	1,3
Ghb	795 g	485	751	360	514
HbS/die	6,8 g/die	8,8	14,4	4,3	6,6
vita	28-34 Tage	17	16	26	24
mEL	90-110 Tage	55	52	84	78
Leber) bei 51 Cr-		Ø	Ø	+	Ø
Milz) Oberfl.Mess.		Ø	Ø	+	+++
Bemerkungen		Diff.zw. AK u. EET in d.Fehler- breite	Thromboo. 1.800	Bluttrans- fusionen !	extramedulläre Blutbildung

Literaturverzeichnis

- 1) A n g e r , H.O.: Scintillation for the measurement of radioactive samples. A.E.C. Report, UCRL, August 30, 1950
- 2) A n s o n , M.L., and Mirsky, A.E.: Protein coagulation and its reversal; preparation of insoluble globin, soluble globin and heme. J.Gen. Physiol. 13: S. 469, 1930
- 3) A s h b y , W.J.: Blood 3, 1948, S. 486
- 4) A s h b y , W.: Determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man. J. exp. Med. 29: S. 267, 1919
- 5) A s h b y , W.: Study of transfused blood. I) The periodicity of eliminative activity shown by the organism. J. exp. Med. 34, 1921
- 6) B a p t i s t a , A.M.; Perez, M.A.; Fernandez, R.; Valadas Preto and Branco, F.: In vivo measurements of radio-iron in the study of some hemolytic anemias; Radioactive Isotope in Klinik u. Praxis, 1960
- 7) B e l c h e r , E.H.: Radioactive tracer studies of red cell survival in tumour bearing rats; Radioactive Isotope in Klinik u. Praxis, Bd. III, 1958
- 8) B e i e r s w a l t e r s , W.H.; Johnson, P.C., and Solari, A.J.: Clinical use of radioisotopes. Philadelphia and London: W.B. Saunders Company 1957.
- 9) B o c k , H.E.; Graul, E.H.; Hundeshagen, H.; Gelinsky, P.; Kaufmann, W.; Klinke, H.; Nieth, H.; Blutvolumen-Erythrocyten-Überlebenszeitbestimmungen mit Hilfe von ⁵¹Cr-markierten Erythrocyten. Strahlentherapie, 115: S. 163, 1961

- 10) B o t h w e l l and Mallett: Diurnal variation in the turnover of iron through the plasma. Clin. Scient. 14: S. 235, 1955
- 11) B o t h w e l l, T.H.; Ellis, B.C.; van Doorn-Wittkamp, W., and Abrahams, O.L.: Radioiron studies in hemochromatosis. J. of Laboratory and Clinical Medicine, 1955
- 12) B o t h w e l l, T.H.; Hurtado, A.V.; Donohue, D.M. and Finch, R.: Erythrokinetics IV: The plasma-iron-turnover as a measure of erythropoiesis. Blood 12, S. 409, 1957
- 13) B o t h w e l l et al.: The study of erythropoiesis using tracer quantities of radioactive iron. British J. Haematol. 2: S. 1, 1956
- 14) C a l l e n d e r, Powell and Wits: The life span of the red cell in man. J. Path. and Bact. 57, 1945
- 15) C h a p l i n, H.Jr.; Mollison, P.L. and Vetter, H.: J. clin. Invest. 32: S. 1309, 1953
- 16) C r o s b y, W.H. and Akerod J.H.: The limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemia. Amer. J. Med. 13: S. 273, 1952
- 17) C r o s b y, W.H.: Blood 14, 1959, S. 399
- 18) C r u z, W.; Hahn, P.; Bale, W.: Hemoglobin radioactive iron liberated by erythrocyte destruction (acetylphenylhydrazine) promptly reutilized to form hemoglobin. Amer. J. Phys. 135, S. 595, 1942
- 19) D o r n h o r s t, A.C.: The interpretation of red cell survival curves. Blood 6, S. 1284, 1951
- 20) D u b a c h, R.; Moore, C.; Callender: Studies in iron transportation and metabolism.: The excretion of iron as measured by the isotope technique. J. of Laboratory and Clin. Med. 45, 1955

- 21) D u b a c h ,R.; Moore, C.V.; Minnich, V.: Studies on iron transportation and metabolism.: V) Utilization of intravenously injected radioactive iron for hemoglobin synthesis and an evaluation of the radioactive iron method for studying iron absorption.
J. Lab. Clin. Med. 31: S. 1201, 1946
- 22) E a d i e and Brown: The potential life span and ultimate survival of fresh red blood cells in normal healthy recipients as studied by simultaneous ^{51}Cr tagging and differential hemolysis.
J. Clin. Invest. 34: S. 629, 1955
- 23) E l m l i n g e r , P.J.; Huff, R.L.; Tobias, C.A.; Lawrence, J.H.: Iron turnover abnormalities in patients having anemia. Serial blood and in vivo tissue studies with Fe^{59} . Acta Hematol. 9: S. 73, 1953
- 24) F i n c h ,C.A.; Gibson, J.H.; Peacock, W.C.; Fluharty, R.G.: Iron metabolism.: Utilization of intravenous radioactive iron. Blood 4: S. 905, 1949
- 25) F i n c h , S.C.; Finch, C.A.: Idiopathic hemochromatosis and iron storage disease. a) iron metabolism. in hemochromatosis. Medicine 34: S. 381, 1955
- 26) F i n c h , C.A.; Bothwell, T.H.; Donohue, D.M.: Ferrokinetics. Proc. 6th. Int. Congress of the Int. Soc. of Hematol., Boston 1956
- 27) G e i g y, wissenschaftliche Tabellen, 6.Auflage
- 28) G e r r i t z e n; Walker: J. clin. Invest. 33: S. 23, 1954
- 29) G i b s o n , J.G.; Harris, A.W.; Swigert, V.W.: J. clin. Invest. 18: S. 621, 1939
- 30) G i b s o n , J.G. II et al.: J. clin. Invest. 25: S. 616, 1946

- 31) G r a u l , E.H. und Hess, F.: Ergebnisse des II. internationalen Kongresses für Radiologie in Kopenhagen 1953 aus dem Gebiet der Strahlenheilkunde. Urban u. Schwarzenberg 1955
- 32) G r a y , S.J.; Sterling, K.: The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. J. clin. Invest. 29: S. 1604
- 33) G r a y , S.J.; Sterling, K.: Determination of circulating red cell volume by radioactive chromium. Science 112, S. 179, 1950a
- 34) G r a y , S.J.; Sterling, K.: Determination of cell volume. J. clin. Invest. 29, S. 1614, 1950b
- 35) G r e e n b e r g , G.R.; Wintrobe, M.M.: A labile iron pool. J. Biol. Chem. 165: S. 397, 1946
- 36) H a h n , Bale, Lawrence, Whipple: J. exp. Med. 69: S. 729, 1939
- 37) H a h n , P.F. et al.: Science 93: S. 87, 1941
- 38) H a h n , P.F. et al.: J. exp. Med. 75: S. 221, 1942
- 39) H a h n , P.F.: Metabolism of iron. Fed. Proc. 7: S. 493, 1948
- 40) H a h n , Carothers, Cannon, Beam et al.: Amer. J. Obstet. Gynec. 61: S. 4, 447, 1951
- 41) H a m p e r l , H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, Auf. 24/25
- 42) H a r r i s , E.B.: The effect of whole body irradiation on bone marrow as studied by radioactive iron incorporation. Radioactive Isotope in Klinik u. Forschung, Bd. III, 1958
- 43) H e i l m e y e r , L.; Keiderling, W.; Bilger, R.; Bernauer, H.: Folia haematol. 2, 1958, Heft 29
- 44) H e i l m e y e r , L.: Lehrbuch der inneren Medizin, 1955

- 45) H e i m p e l , Finke, Keiderling: Die Bestimmung der Lebenszeit menschlicher Erythrozyten mit radioaktivem Diisopropylfluorophosphat (DF ^{32}P) und ihre Anwendung in der Klinik.
Dt.Med.Wochenschr. S.1463-1469,Nr.31, 1964
- 46) H e v e s y , G. et al.: Acta Med. Scand. 116: S. 561, 1944
- 47) H e v e s y , Dal Santo: Acta physiol. Scand. 32: S. 339, 1954
- 48) H u f f , Hennessy, Austin, Garcia, Roberts, Lawrence: Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. J. clin. Invest. 29: S. 1041, 1950
- 49) H u f f , Elmlinger, Garcia, Oda, Cockrell, Lawrence: Ferrokines in normal persons and in patients having various erythropoietic disorders.
J. clin. Invest. 30: S. 1512, 1951
- 50) H u f f , R.L.; Lawrence, J.H.; Siri, W.E.; Wasserman, L.R.; Hennessy, T.G.: Effects of changes of altitude on hematopoietic activity.
Medicine 30: S. 197, 1951
- 51) H u f f , R.L.; Judd, O.J.: Kinetics of iron metabolism. Advances in Biological and Medical Physics, Vol. IV, S. 223, Academi Press, N.Y., 1956 ed. by Lawrence and Tobias
- 52) H u g h e s , J.; Szur, L.: Brit. J. Haematol. 3, S. 320, 1957
- 53) H u g h e s , Jones; Mollison, P.L.: The interpretation of measurement with Cr^{51} .labelled red cells.
Clin. Sci. 15, S. 207, 1956
- 54) H u g h e s , Jones; Veall, N.: Removal of incompatible red cells by the spleen.
Brit. J. Haematol. 3: S. 842, 1957

- 55) H u g h e s , Jones; Szur, L.: Brit. J. Haematol. 3: S.320, 1957
- 56) H u g h e s , Jones: Brit. med. J.: S. 493, 1958 I
- 57) H u n t e r , W.: Duration of life of the red corpuscles as ascertainable by transfusion. Proc. royal Soc. Edinb. S. 1885-1886
- 58) J a n d l , J.H.; Greenberg, M.S.; Yonemoto; Castle: Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. J. clin. Invest. 35: S. 842, 1956
- 59) K a h n , B.; Lyon, W.S.: Use of a scintillation spectrometer in radiochemical analysis. Nucleonics 11: S. 61, 1953
- 60) K e i d e r l i n g , W.; Schmidt, H.A.E.; Lee, M.: Untersuchungen über die Dynamik des Erythrocytenumsatzes mit Radioeisen und Radiochrom. Radioaktive Isotope in Klinik u. Forschung, Bd. III, 1956
- 61) K e i d e r l i n g , W.: Eisenstoffwechsel. Beiträge zur Forschung und Klinik. Thieme-Verlag Stuttgart, 1959
- 62) K e i d e r l i n g , W.; Lee, M.; Schmidt, H.A.E.: Eisenstoffwechselstudien bei Leberzellschädigung. Radioaktive Isotope in Klinik u. Praxis, Bd. III, 1958
- 63) K u n i , H.: Ein Beitrag zur Radioisotopendiagnostik: Haematologische Untersuchungen mit ⁵¹Cr und ⁵⁹Fe. Inauguraldissertation Marburg 1963
- 64) L a u r e l l , C.B.: Acta physiol. Scand. 14: Suppl. 46, 1947
- 65) L a u r e l l , C.B.: Serumproteine und Eisentransport, in Eisenstoffwechsel von Keiderling

- 66) L e u t h a r d t : Lehrbuch der physiol. Chemie.
- 67) L o n d o n , I.M.; Shenin, D.; West, R.; Rittenberg, D.:
Heme synthesis and red cell dynamic in normal humans and in subjects with polycythemia vera, sickle cell anemia and pernicious anemia.
J. Biol. Chem. 179: S. 463, 1949
- 68) L o n d o n , I.M.: Metabolism. of hemoglobin and of bile pigments. Bull. N.Y. Academ. Med. 30: S.509, 1954
- 69) M c C a l l , Sutherland, Eisentraut, Lanz: The tagging of leukemic leukocytes with radioactive chromium and measurement of the in vivo cell survival.
J. of Laboratory and. Clin. Medicine 45, 1955
- 70) M i e s c h e r , P.; Berger, H.; Gilardi, A.; Hegglin, O.:
Die Lebensdauer von Cr⁵¹-markierten Erythrocyten in verschiedenen Lebensaltern.
Radioaktive Isotope in Klinik u. Forschung, Bd. III, S. 236, 1958
- 71) M o l l i s o n , P.L.; Veall, N.: The use of the isotope Cr⁵¹ as a label for red cells.
Brit. J. Haematol. 1: S. 62, 1955
- 72) N y l i n , Hedlund: Amer. Heart. J. 37: S. 543, 1949
- 73) P a r k e s - W e b e r , F.; Dorner, G.A.: Lancet 1: S.150, 1911
- 74) P o l l y c o v e , M.; Mortimer, R.: The quantitative determination of individual hemoglobin formation and iron kinetics in human subjects.
Proc. 6th Int. Congress of the Int. Soc. of Hematolog., Boston 1956
- 75) P o l l y c o v e et al.: Radioiron determination of human erythrocyte life span distribution (abstract).
Clin. Res. Proc. 4: S. 79, 1956

- 76) P o l l y c o v e , Lawrence: Erythrocyte kinetics in patients with polycythemia vera (abstract).
Clin. Res. Proc. 6: S. 191, 1958
- 77) P o l l y c o v e , M.: Erythrocyte kinetics in refractory anemia with erythroid hyperplasia.
In Proceedings of the 7th Int. Congress of Hematol., Rome 1958
- 78) P o l l y c o v e , M.: Ferrokinetics: Techniques, in Eisenstoffwechsel von Keiderling, Thieme-Verlag 1959
- 79) v. P r a d e r , A.; Rossi, E.; Wodenegg, M.: Helv. paediat. Acta 4: S. 267, 1949
- 80) P r i b i l l a , W.: Haematol. Diagnostik mit radioaktiven Isotopen. Die Medizinische Bd. 2, 1959
- 81) P r i b i l l a , W.; Ernst, W.; Röttgen, W.: Haematol. Untersuchungen mit radioaktivem Chrom.
Klin. Wochenschrift, Jahrgang 1957, Heft 1, 1959
- 82) R e e v e , E.B.; Veall, N.: A simplified method for the determination of circulating red cell volume with radioactive phosphorus.
J. Physiol. 108: S. 12, 1949
- 83) R u b i n , D.; Weisberger, A.S.; Botti, R.E.; Storaasli, J.P.: Changes in iron metabolism. in early chloramphenicol toxicity.
J. clin. Invest. 37: S. 1286-1292, 1958
- 84) S c h l o e s s e r , L.; Korst, D.R.; Glatanoff, D.V.; Schilling, R.F.:
J. clin. Invest. 36, S. 1470, 1957
- 85) S c h m i d t , H.A.E.; Hoffmann, G.: Die Bedeutung von Ödemen für die Bestimmung des Blutvolumens.
Radioaktive Isotope in Klinik u. Forschung, 1960

- 86) S c h m i d t , H.A.E.; Keiderling, W.: Die Lebenszeit Cr⁵¹-markierter Erythrocyten bei hämatolog. Krankheitsbildern vor und nach Splenektomie. Klin. Wochenschrift, Bd.38, S. 309, 1960
- 87) S h a r n e y , L.; Schwartz, L.; Wasserman, L.R.; Ports, S.; Leavitt, D.: Pool systems in iron metabolism. with special reference to polycythemia vera. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 87:S.489-492, 1954
- 88) S h a r n e y , L. et al.: Extension of analysis of iron kinetics in terms of multiple pool systems. Proc. 6th Int. Congress of the Int. Soc. of Hematol., Boston 1956
- 89) S h e m i n , Rittenburg: The biological utilization of glycine for the synthesis of the protoporphyrin of hemoglobin. J. Biol. Chem. 166, 1946
- 90) S h e m i n , D.; Rittenburg, D.: The life span of human red blood cell. J. Biol. Chem. 166, 1946
- 91) V a n o t t i , A.: Ciba Foundation conference on isotope in biochemistry. S. 90, London 1951
- 92) V a n o t t i , A.: Die Eisenfunktion der Zelhämine; in Eisenstoffwechsel von Keiderling
- 93) W a l l e r s t e i n , R.O.: Ed. 1957: Iron kinetics. Iron in Clinical Medicine, Berkeley, Univ.of.Calif.Press
- 94) W a l l e r s t e i n , R.O.; Mettler, S.R.: Iron in Clinical Medicine, Berkeley and Los Angeles 1958
- 95) W a s s e r m a n , L.R.; Rashkoff; Leavitt; Mayer; Port: The rate of removal of radioactive iron from the plasma. An index of erythropoiesis. J. clin. Invest. 31: S. 32, 1952

- 96) W e i n s t e i n , I.M.; Beutler, E.: The use of ^{51}Cr and ^{59}Fe in a combined procedure to study erythrocyte production and destruction in normal human subjects and in patients with hemolytic or aplastic anemia.
J. Lab. clin. Med. 45, S. 616, 1955
- 97) W o l f , F.; Witte, S.: Zur in vivo-Messung der Erythrocyten-Lebensdauer mittels der ^{51}Cr -Methode bei Gesunden und Kranken.
Radioaktive Isotope in Klinik u. Forschung, 1960

Lebenslauf

Am 13.4.1936 wurde ich, Walter Schlichting, als Sohn des Arztes Dr. Walter Schlichting und seiner Ehefrau Margarete, geb. Töppler, in Görlitz/Niederschlesien geboren. Von 1942-1945 besuchte ich die Volksschule in Wüstegiersdorf, Kr. Waldenburg. Von 1945-1950 erhielt ich nur zeitweise Privatunterricht, da es unter der polnischen Verwaltung in Schlesien keine deutschen Schulen gab. Nach der Aussiedlung (Juni 1950) mit Hilfe der britischen Botschaft in Warschau im Rahmen der Familienzusammenführung besuchte ich bis 1952 die Realschule in Borgentreich, Kr. Warburg/Westf. und bis 1957 das humanistische Gymnasium in Warburg, wo ich am 13.3.1957 das Abitur bestand.

Mein vorklinisches Studium absolvierte ich in Marburg/Lahn von 1957-1959 und bestand am 7.8.1959 die ärztliche Vorprüfung. Danach studierte ich 2 Semester in Freiburg/Breisgau und anschließend 4 Semester in Marburg. Im Sommer 1963 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen.

Mein 1. Medizinalassistentenjahr leistete ich an der Univ.-Frauenklinik, Hautklinik und Nervenklinik in Marburg ab. Danach arbeitete ich am Evgl. Krankenhaus Holzminden/Weser.

Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 31.1.1966 und bin z.Zt. noch am Evgl. Krankenhaus Holzminden tätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten: Berendes, Bock, Braun-Falco, Bücher, Dimroth, Exner, Förster, Gedigk, Graul, Hartmann, Hensel, Heuser, Huber, Jacob, Linneweh, Neubauer, Niessing, Petry, Pirson, du Mesnil de Rochemont, Schmidt, Schwaiger, Seidel, Siegert, Straub, Walcher, Würtele und in Freiburg/Breisgau die Herren Professoren und Dozenten: Büchner, Heilmeyer, Krauss, Kümmerle, Wilmhöfer.

